

807034
(1)

51 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.: C 07 c, 169/22
A 61 k, 17/06

CO 7 J 3/00

EINGEGANGEN

52

Deutsche Kl.: 12 o, 25/04
30 h, 2/10

6. JULI 1972

Patentanwälte: Dichtl & Kreissl

10

Offenlegungsschrift

2 202 691

11

Aktenzeichen: P 22 02 691.1

21

Anmeldetag: 20. Januar 1972

22

Offenlegungstag: 3. August 1972

43

Ausstellungsriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

20. Januar 1971

33

Land:

Großbritannien

31

Aktenzeichen:

2787-71

54

Bezeichnung:

Steroidverbindungen

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Glaxo Laboratories Ltd., Greenford, Middlesex (Großbritannien)

72

Vertreter gem. § 16 PatG:

Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dr.; Koenigsberger, R., Dr.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.; Zumstein jun., F., Dr.; Patentanwälte, 8000 München

Phillipps, Gordon Hanley, Wembley; May, Peter John, North Harrow; Middlesex (Großbritannien)

DT 2 202 691

2202691

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann
Dr. R. Koenigsberger - Dipl. Phys. R. Holzbauer
Dr. F. Zumstein jun.
Patentanwälte
8 München 2, Bräuhäusstraße 4/III

Cortisone 185
(12/10/ka)

Glaxo Laboratories Limited, Greenford, Middlesex, England

Steroidverbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft Steroidverbindungen mit anti-inflammatorischen Eigenschaften.

Seit der Entdeckung von Cortison wurde eine Vielzahl von Verbindungen analoger Struktur mit anti-inflammatorischen Eigenschaften hergestellt; solche Verbindungen sind im allgemeinen Glieder der Pregnan-Reihe.

Anti-inflammatorische Steroide haben in der Medizin einen weiten Anwendungsbereich gefunden und in den letzten Jahren wurde Verbindungen, die bei topischer Verabreichung eine hohe anti-inflammatorische Wirkung haben, große Beachtung geschenkt.

Anti-inflammatorische Steroide der Pregnan-Reihe, die, soweit beschrieben, im allgemeinen dem Cortison analog sind, neigen mehr

209832/1226

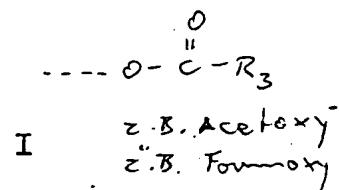
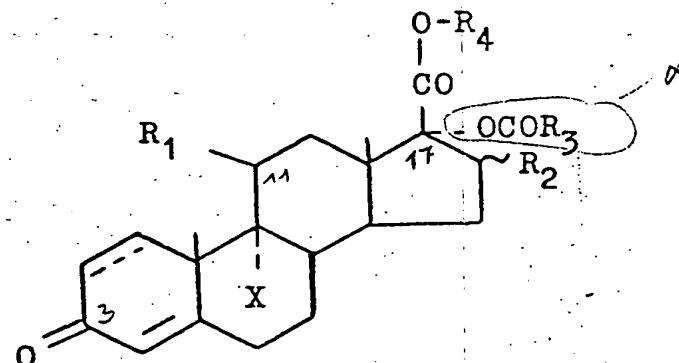
oder minder dazu, die physiologische Wirkung des natürlichen Hormons zu zeigen und besitzen daher zusätzlich zu der anti-inflammatoryischen Wirkung weitere Wirkungen, die denen der cortisonartigen Verbindungen ähneln. Die physiologischen Wirkungen der anti-inflammatoryischen Steroide vom Pregnan-Typ, können allgemein als Glucocorticoid- und Mineralocorticoid-Wirkung klassifiziert werden, wobei die anti-inflammatoryische Wirkung schließlich bis vor kurzem als eine Glucocorticoid-Wirkung betrachtet wurde. Die Glucocorticoid-Wirkungen schließen auch eine allgemeine Störung des Metabolismus im Körper ein und können sehr unerwünscht sein. Die Mineralocorticoid-Wirkungen verursachen eine Störung des Salz- und Wasserhaushalts im Körper und Verbindungen mit einer ausgeprägten Mineralocorticoid-Wirkung können daher bei der Verabreichung leicht unerwünschte Wirkungen erzeugen.

Selbst bei der topischen Verabreichung anti-inflammatoryischer Steroide, besteht das Risiko, daß das Steroid durch die Haut vom Organismus absorbiert werden kann, worauf sich unerwünschte Nebeneffekte entwickeln.

Es besteht daher ein allgemeines Bedürfnis, ein anti-inflammatoryisches Steroid zur Verfügung zu haben, das eine hohe anti-inflammatoryische Wirkung besitzt, mit dem jedoch unerwünschte Effekte mineralocorticoider oder glucocorticoider Natur vermindert werden.

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte neue Steroide der Androstan-Reihe eine ausgeprägte anti-inflammatoryische Wirkung besitzen. Darüberhinaus wurde gefunden, daß im allgemeinen das Verhältnis der anti-inflammatoryischen Wirkung zur unerwünschten cortisonartigen Wirkung bei den erfindungsgemäßen neuen Verbindungen gut ist.

Die erfindungsgemäßen Steroidverbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

a) X ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom ist,
R₁ eine Hydroxygruppe in der β -Konfiguration ist oder (wenn X ein Chloratom ist) R₁ auch ein Chloratom in der β -Konfiguration sein kann,
R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methylengruppe oder eine Methylgruppe (entweder in der α - oder β -Konfiguration) ist,
R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe ist,
R₄ eine niedrig-Alkylgruppe, eine niedrig-Alkylgruppe, die entweder durch zumindest ein Halogenatom oder eine niedrig-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist oder eine (C₂₋₄)-niedrig-Alkylgruppe ist, die durch eine niedrig-Acyloxygruppe substituiert ist und
----- eine Einfach- oder Doppelbindung bedeutet

oder

b) X ein Chlor- oder Fluoratom ist,
R₁ eine Oxo-Gruppe ist,
R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methylengruppe oder eine Methylgruppe (entweder in der α - oder in der β -Konfiguration) ist,
R₃ eine Methyl- oder Äthylgruppe ist,
R₄ eine niedrig-Alkylgruppe, eine niedrig-Alkylgruppe, die durch zumindest ein Halogenatom oder eine niedrig-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist oder eine (C₂₋₄)-niedrig-Alkylgruppe ist, die durch eine niedrig-Acyloxygruppe substituiert ist und

===== eine Einfach- oder Doppelbindung bedeutet.

Die neuen Androstanverbindungen haben bei topischer und interner Verabreichung anti-inflammatorische Wirkung, wobei die anti-inflammatorische Wirkung der Verbindungen bei topischer Verabreichung im allgemeinen hoch ist.

Im allgemeinen ist die Gruppe R_3 , in Formel I, vorzugsweise eine Alkylgruppe mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, d.h., eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder iso-Propylgruppe. Bei Verbindungen, in denen R_3 ein Wasserstoffatom ist, ist R_4 vorzugsweise eine Methylgruppe.

Die Gruppe R_4 in Formel I ist vorzugsweise eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise eine Methyl-, Äthyl- oder Propylgruppe.

Im Hinblick auf die möglichen Substituenten der niedrig-Alkylgruppe ist das Halogenatom vorzugsweise ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, die niedrig-(z.B. C_{2-5})-Acyloxygruppe ist vorzugsweise eine Acetoxygruppe und die Alkoxy carbonylgruppe (in der die Alkoxygruppe vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält) ist vorzugsweise eine Methoxycarbonylgruppe.

Allgemein sind Verbindungen der Formel I, in der R_1 eine β -Hydroxygruppe ist, bevorzugt. Auch allgemein ausgedrückt werden Verbindungen der Formel I, in der R_2 eine Methylgruppe in der β -Konfiguration ist, wegen ihrer hohen topischen anti-inflammatorischen Wirkung bevorzugt.

Eine bevorzugte Klasse der Verbindungen der Formel I mit besonders guter topischer anti-inflammatorischer Wirkung und einem günstigen Verhältnis von topischer anti-inflammatorischer Wirkung zur Glucocorticoid-Wirkung, sind solche Verbindungen, in denen X ein Chlor- oder Fluoratom (vorzugsweise ein Fluoratom), R_1 eine β -Hydroxygruppe, R_2 eine Methylgruppe (vorzugsweise in der β -Konfiguration),

R_3 eine Methyl-, Äthyl- oder n-Propylgruppe, R_4 eine Methylgruppe und _____ eine Doppelbindung darstellen. Eine weitere bevorzugte Klasse der Verbindungen der Formel I, die auch eine gute topische anti-inflammatorische Wirkung mit einem günstigen Verhältnis von topischer anti-inflammatorischer Wirkung zur Glucocorticoid-Wirkung besitzen, sind solche, in denen X ein Fluor- oder Chloratom (vorzugsweise ein Fluoratom), R_1 eine Ketogruppe, R_2 eine Methylgruppe in der β -Konfiguration, R_3 eine Methyl- oder Äthylgruppe, R_4 eine Methylgruppe und _____ eine Doppelbindung bedeuten.

Noch eine weitere bevorzugte Klasse von Verbindungen der Formel I, die eine hohe topische anti-inflammatorische Wirkung besitzen sind solche, in denen X ein Fluor- oder Chloratom (vorzugsweise ein Fluoratom), R_1 eine β -Hydroxygruppe, R_2 eine Methylengruppe, R_3 eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder iso-Propylgruppe, R_4 eine Methyl- oder Äthylgruppe (vorzugsweise eine Methylgruppe) und _____ vorzugsweise eine Doppelbindung darstellen.

Eine bevorzugte Klasse von Δ^4 -Verbindungen der Formel I (d.h. Verbindungen, in denen _____ eine Einfachbindung darstellt) mit besonders guter topischer anti-inflammatorischer Wirkung und besonders gutem Verhältnis der topischen anti-inflammatorischen Wirkung zur Glucocorticoid-Wirkung, sind solche, in denen X ein Fluor- oder Chloratom (vorzugsweise ein Fluoratom), R_1 eine β -Hydroxygruppe, R_2 eine Methylgruppe (vorzugsweise in der β -Konfiguration), R_3 eine Methyl-, Äthyl- oder n-Propylgruppe und R_4 eine Methyl- oder Äthylgruppe (vorzugsweise eine Methylgruppe) bedeuten.

Eine weitere Klasse von Verbindungen der Formel I mit guter topischer anti-inflammatorischer Wirkung sind solche, in denen X ein Wasserstoffatom, R_1 eine β -Hydroxygruppe und R_2 vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe (besonders in der β -Konfiguration), R_3 vorzugsweise eine Alkylgruppe mit 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, R_4 vorzugsweise eine niedrig-Alkylgruppe (z.B. eine Methylgruppe) und _____ vorzugsweise eine Doppelbindung dar-

stellen. Tatsächlich wurde gefunden, daß die Verbindungen dieser Klasse, in denen R_2 eine Methylgruppe in der β -Stellung bedeutet, eine besonders hohe topische anti-inflammatoryische Wirkung besitzen.

Eine weitere Klasse von Verbindungen der Formel I mit einer guten topischen anti-inflammatoryischen Wirkung und einem guten Verhältnis der topischen anti-inflammatoryischen Wirkung zur Glucocorticoid-Wirkung, sind solche, in denen X und R_1 Chloratome darstellen, R_2 eine Methylgruppe, vorzugsweise in der α -Konfiguration, R_3 eine Methyl- oder Äthylgruppe, R_4 eine Methyl- oder Äthylgruppe und ~~=====~~ vorzugsweise eine Doppelbindung darstellen.

Einzelne bevorzugte Androstane, von denen gefunden wurde, daß sie eine besonders gute topische anti-inflammatoryische Wirkung mit allgemein niedriger Glucocorticoid-Wirkung besitzen, schließen ein:

Methyl- 17α -acetoxy- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17β -carboxylat,
Methyl- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxy-androsta-1,4-dien- 17β -carboxylat,
Methyl- 17α -butyryloxy- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carboxylat,
Methyl- 17α -acetoxy- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17β -carboxylat,
Methyl- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxy-androsta-1,4-dien- 17β -carboxylat,
Methyl- 17α -butyryloxy- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien- 17β -carboxylat,
Methyl- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16 -methylene-3-oxo- 17α -propionyloxy-androsta-1,4-dien- 17β -carboxylat,
Methyl- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl-3-oxo- 17α -propionyloxy-androsta-4-en- 17β -carboxylat,
Methyl- 17α -acetoxy- 9α -fluor- 16β -methyl-3,11-dioxoandrosta-1,4-dien- 17β -carboxylat,

Äthyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat,
Methyl-17 α -acetoxy-9 α ,11 β -dichlor-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat,
Methyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-16-methylen-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat,
Äthyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-16-methylen-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat und
Methyl-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

Die Erfindung schließt ferner die Verbindung 2'-Hydroxyäthyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat ein, die als ein Zwischenprodukt für die Herstellung der entsprechenden halogensubstituierten Alkylderivate wichtig ist und darüberhinaus eine topische anti-inflammatorye Wirksamkeit besitzt.

Es werden auch pharmazeutische Zusammensetzungen zur Anwendung in der anti-inflammatoryischen Therapie geschaffen, die aus zumindest einer Androstanverbindung der Formel I (wie vorstehend definiert) zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern oder Exzipienten bestehen. Solche Zusammensetzungen können in zur topischen oder internen Verabreichung geeigneten Formen vorliegen.

Die aktive Androstanverbindung kann mit Hilfe eines topischen Trägers (Vehikulums) zu einem, zur topischen Verabreichung geeigneten Präparat, formuliert werden. Beispiele für verschiedene Typen von Präparaten zur topischen Verabreichung umfassen Salben, Lotionen, Cremen, Puder, Tropfen (z.B. Augen- oder Ohrentropfen), Sprays (z.B. für die Nase oder den Rachen), Suppositorien, Retentions - Klistiere, kaubare oder lutschbare Tabletten oder Pillen (z.B. zur Behandlung von aphthosen Geschwüren) und Aerosole. Salben und Cremen können beispielsweise mit einer wässrigen oder öligen Grundlage mit dem Zusatz von geeigneten Dickungs- und/oder Gelierungsmitteln und/

oder Glykolen, formuliert werden. Eine derartige Grundlage kann so beispielsweise Wasser und/oder ein Öl, wie flüssiges Paraffin oder ein Pflanzenöl, wie Erdnußöl oder Rizinusöl oder ein glykolisches Lösungsmittel, wie Propylenglykol oder 1,3-Butan-diol einschließen. Verdickungsmittel, die entsprechend der Natur der Grundlage verwendet werden können schließen ein: weiches Paraffin, Aluminiumstearat, Cetostearylalkohol, Polyäthylenglykole, Wollfett, hydriertes Lanolin und Bienenwachs und/oder Glycerylmonostearat und/oder nicht-ionische Emulgiermittel.

Lotionen können mit einer wässrigen oder öligen Grundlage formuliert werden und werden im allgemeinen auch eine oder mehrere der folgenden Bestandteile, nämlich Emulgiermittel, Dispergiermittel, Suspensionsmittel, Verdickungsmittel, Farbstoffe und Parfums umfassen.

Puder können mittels einer geeigneten Pudergrundlage, z.B. Talk, Lactose oder Stärke gebildet werden. Tropfen können mit einer wässrigen Grundlage, die auch eines oder mehrere Dispersionsmittel, Suspensionsmittel oder löslich machende Mittel usw. enthält, formuliert werden.

Sprayzusammensetzungen können beispielsweise als Aerosole, unter Verwendung eines geeigneten Treibmittels, z.B. Dichlor-difluormethan oder Trichlor-fluormethan formuliert werden.

Der Anteil der aktiven Androstanverbindung in den erfindungsgemäßen topischen Zusammensetzungen hängt vom genauen Typ der Formulierungen ab, die hergestellt werden sollen, er wird jedoch im allgemeinen im Bereich von 0,0001 bis 5,0 Gew.% liegen. Im allgemeinen jedoch wird für die meisten Präparattypen der Anteil vorzugsweise im Bereich von 0,001 bis 0,5 % und bevorzugt 0,01 bis 0,25 % liegen.

Topische Präparate können der befallenen Region ein- oder mehrmals täglich verabreicht werden; bei Hautflächen können Okklusivverbände häufig vorteilhaft verwendet werden.

209832/1225

Zur internen Verabreichung können die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen beispielsweise zur oralen, parenteralen oder rektalen Verabreichung formuliert werden. Zur oralen Verabreichung können Sirups, Elixiere, Pulver und Granulate verwendet werden, die nach üblicher Weise formuliert werden können. Die Form von Dosiseinheiten ist jedoch, wie nachfolgend beschrieben, bevorzugt.

Zur parenteralen Verabreichung können die Verbindungen in sterilen, wässrigen oder öligen Trägern dargeboten werden, geeignete ölige Träger umfassen Erdnußöl, Olivenöl usw.

Bevorzugte Formen von Präparaten zur internen Verabreichung sind Dosiseinheitsformen, d.h., Darbietungsformen in einheitlicher Form, bei denen jede Einheit eine gewünschte Dosis des aktiven Steroids enthält. Solche Dosiseinheitsformen enthalten 0,05 bis 2,0 mg, vorzugsweise 0,25 bis 1,0 mg des aktiven Steroids. Zur oralen Verabreichung geeignete Dosiseinheitsformen schließen Tabletten, überzogene Tabletten und Kapseln ein. Zur parenteralen Verabreichung schließen Dosiseinheitsformen, verschlossene Ampullen oder Fläschchen ein, wovon jedes eine gewünschte Dosis des Steroids enthält. Suppositorien, die beispielsweise mit handelsüblichen Suppositoriengrundstoffen hergestellt werden können, stellen eine Dosiseinheitsform zur rektalen Verabreichung dar. Sterile Tabletten- oder Pillenimplantate können auch verwendet werden, z. B. wenn eine langsame Systemabsorption erwünscht ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können im allgemeinen bei innerer Verabreichung in Fällen gegeben werden, wo eine adrenocorticale Systemtherapie (systemische Therapie) angezeigt ist.

Im allgemeinen können Präparate zur inneren Verabreichung von 0,01 bis 5,0 % aktive Bestandteile in Abhängigkeit vom Präparatyp enthalten. Die tägliche Dosis kann zwischen 0,05 und 10,0 mg, je nach dem behandelten Zustand und der gewünschten Be-

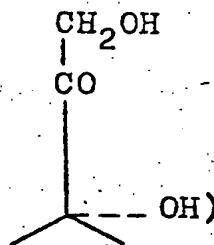
handlungsdauer schwanken.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch ein oder mehrere Konservierungs- oder bakteriostatische Mittel einschließen, z.B. Methylhydroxybenzoat, Propylhydroxybenzoat, Chlorkresol oder Benzalkoniumchloride. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch weitere aktive Bestandteile, wie antimikrobielle Mittel, insbesondere Antibiotika, wie Neomycin enthalten.

Die Verbindungen der Formel I (wie vorstehend definiert) können im allgemeinen durch Veresterung einer entsprechenden 17 α -Monoester-17 β -carbonsäure (oder einem funktionellen Äquivalent davon) oder eines 17 α -Hydroxy-17 β -carboxylats unter Bildung der gewünschten Verbindung der Formel I hergestellt werden.

Wie dem Fachmann bekannt ist, kann es häufig zweckmäßig sein, die in den 17 α - und 17 β -Stellungen erwünschten Substituenten in einer Zwischenstufe bei der Herstellung der gewünschten Endverbindung einzuarbeiten, wobei ein oder mehrere andere Substituenten (oder Mehrfachbindungen) in einem späteren Stadium eingeführt werden. Beispielsweise ist es, zur Herstellung von 11-oxo-Verbindungen möglich, zuerst eine 11 β -Hydroxyverbindung herzustellen, die die gewünschte 17 α -Acyloxygruppe und die gewünschte 17 β -Carboxylat-Ester-Gruppe enthält und dann die 11 β -Hydroxygruppe zu oxidieren. Andere Beispiele, wo die gewünschten Substituenten vor der endgültigen Ausarbeitung des Rests des gewünschten Androstanmoleküls eingeführt werden können, schließen beispielsweise die Herstellung von $\Delta^{9(11)}$ - oder Ring-A-gesättigten Verbindungen mit den gewünschten 17 α -Acyloxy- und 17 β -Carboxylat-Ester-Gruppen ein, worauf dann die vollständige Ausarbeitung der Ringe A, B und C in der üblichen Weise erfolgt.

Die Entwicklung der charakteristischen 17-Substituenten der erfindungsgemäßen neuen Androstan-Verbindungen kann zweckmäßig, ausgehend von Pregnan-Verbindungen, die in der 17-Stellung die folgende Teilformel aufweisen:



durch eine Oxidation in üblicher Weise unter Bildung einer entsprechenden Androstan-17 β -carbonsäure, die dann verestert werden kann, erfolgen. Die 17 α -Hydroxygruppe kann vor der Oxidation verestert oder in eine andere Funktion übergeführt werden und anschließend regeneriert oder, falls gewünscht, in eine andere 17 α -Acyloxygruppe umgewandelt werden.

Die oxidative Entfernung des 21-Kohlenstoffatoms des Pregnans-Ausgangsmaterials kann beispielsweise mit Perjodsäure in einem Lösungsmittelmedium und vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt werden. Alternativ kann Natrium-wismutat verwendet werden, um die erwünschte oxidative Entfernung des 21-Kohlenstoffatoms, aus einer 17 α -Acyloxy-Pregnans-Verbindung zu bewirken. Es ist klar, daß, falls die Pregnans-Ausgangsverbindung einen Substituenten enthält, der empfindlich gegen die vorstehend beschriebene Oxidation ist, eine solche Gruppe zweckmäßig geschützt werden sollte.

Die Ausgangs-17 β -Carbonsäuren der Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise, unter Bildung der erfindungsgemäßen 17-Carboxylat-Ester verestert werden. Beispielsweise kann zur Herstellung eines niedrig-Alkylesters, die 17 β -Carbonsäure mit einem geeigneten Diazoalkan umgesetzt werden, z.B. Diazomethan; die Reaktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittelmedium, z.B. Äther, Tetrahydrofuran oder Methanol und bei einer niedrigen Temperatur, vorzugsweise bei -5 bis +30°C durchgeführt. Alternativ kann die 17 β -Carbonsäure mit einem geeigneten O-Alkyl-N,N¹-dicyclohexyl-isoharnstoff, z.B. O-t-Butyl-N,N¹-dicyclohexyl-isoharnstoff, vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Äthylacetat und vorzugsweise bei einer Temperatur von 25 - 100°C umgesetzt werden. Alternativ kann ein

209832/1226

Salz der Ausgang-17 β -Carbonsäure, beispielsweise ein Alkalimetall-, z.B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalz oder ein quaternäres Ammonium- z.B. Triäthylammonium- oder Tetrabutylammoniumsalz mit einem geeigneten Alkylierungsmittel, beispielsweise einem Alkylhalogenid, z.B. dem Jodid oder einem Dialkylsulfat, z.B. Dimethylsulfat, vorzugsweise in einem polaren Lösungsmittelmedium, wie Aceton, Methyl-äthylketon oder Dimethylformamid, zweckmäßig bei einer Temperatur im Bereich von 25 - 100°C umgesetzt werden. Die Reaktion mit einem Alkylhalogenid kann zweckmäßig verwendet werden, um die erfindungsgemäßen Äthyl- und Propyl-17 β -Carboxylat-Ester und höheren Alkylester herzustellen.

Alternativ können die Ausgangs-17 α -hydroxy-17 β -carbonsäuren der Verbindungen der Formel I in an sich bekannter Weise, unter Bildung der entsprechenden 17 α -Hydroxy-17 β -carboxylatester verestert werden. Beispielsweise können die 17 β -Carbonsäure mit einem Diazo-alkan oder einem O-Alkyl-dicyclohexyl-isocharnstoff oder ein Salz der 17 β -Carbonsäure mit einem, wie vorstehend beschriebenen Alkylierungsmittel, unter Bildung der erfindungsgemäßen 17 β -Carboxylat-Ester umgesetzt werden. Die 17 α -Hydroxy-17 β -carboxylatester können anschließend in üblicher Weise, unter Bildung der erfindungsgemäßen Verbindungen, verestert werden.

Die Veresterung der 17 α -Hydroxygruppe bei der vorstehend beschriebenen Herstellung der neuen Androstan-Verbindungen, kann in üblicher Weise durchgeführt werden, z. B. durch Umsetzung der Ausgangs-17 α -Hydroxyverbindung mit einer geeigneten Carbonsäure, vorzugsweise in der Gegenwart von Trifluoressigsäure-anhydrid und vorzugsweise in der Gegenwart von einem Säurekatalysator, z. B. p-Toluol-Sulfonsäure oder Sulfosalicylsäure.

Die Reaktion wird vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittelmedium, wie Benzol, Methylenchlorid ausgeführt oder wird ein Überschuß der Carbonsäure verwendet und die Reaktion wird zweckmäßig bei einer Temperatur von 20 - 100°C durchgeführt.

Alternativ kann die 17 α -Hydroxy-Gruppe durch Reaktion der Aus-
209832 / 1226

gangs-17 α -Hydroxyverbindung mit dem geeigneten Säureanhydrid oder Säurechlorid, gegebenenfalls in Gegenwart nicht-hydroxylgruppenhaltiger Lösungsmittel, z.B. Chloroform, Methylenchlorid oder Benzol und vorzugsweise in der Gegenwart eines starken Säurekatalysators, z.B. Perchlorsäure, p-Toluolsulfonsäure oder eines stark sauren Kationenaustauscherharzes z.B. Amberlite IR 120 verestert werden, wobei die Reaktion zweckmäßig bei einer Temperatur von 25 - 100°C durchgeführt wird.

Bei der Herstellung der 17 α -Ester der 17 β -Carbonsäuren, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können, wird es häufig bevorzugt, die Ausgangs-17 α -Hydroxyverbindung mit dem geeigneten Carbonsäureanhydrid, unter Bildung des 17 α -Esters des gemischten Anhydrids der Androstan-17 β -Carbonsäure und der Carbonsäure des Ausgangs-Anhydrids zu behandeln; diese Reaktion wird zweckmäßig bei einer erhöhten Temperatur durchgeführt und das erhaltene Anhydrid anschließend unter sauren Bedingungen (z.B. unter Verwendung von wäßriger Essigsäure) oder unter basischen Bedingungen (z.B. unter Verwendung von wäßrigem Pyridin oder eines sekundären Amins, wie Diäthylamin in Aceton) solvolysiert.

Alternativ kann die Ausgangs-17 α -Hydroxyverbindung mit dem geeigneten Carbonsäurechlorid, vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base, wie Triäthylamin, vorzugsweise bei einer niedrigen Temperatur, z.B. 0°C behandelt werden.

Verbindungen, in denen die 11-Stellung eine Keto-Gruppe aufweist, können beispielsweise durch Oxidation einer entsprechenden 11 β -Hydroxyverbindung, z.B. mit Chromtrioxid, zweckmäßig in einem internen Lösungsmittel, wie Aceton, vorzugsweise in Gegenwart von Schwefelsäure hergestellt werden. Alternativ kann Chromtrioxid in Gegenwart von Pyridin verwendet werden.

Die vorstehend beschriebene Oxidation einer 11 β -Hydroxygruppe in eine 11 β -Ketogruppe kann zu irgend einem geeigneten Zeitpunkt bei der

Synthese der Androstan-Verbindungen, z.B. vor oder nach der oxidativen Entfernung des 21-Kohlenstoffatoms, des vorstehend erwähnten Pregnan-Ausgangsmaterials oder der Veresterung der 17 α -Hydroxygruppe durchgeführt werden.

Verbindungen der Formel I (worin R₄ eine niedrig-Alkylgruppe darstellt, die durch entweder zumindest ein Halogenatom oder eine niedrig-Alkoxycarbonylgruppe substituiert ist oder eine niedrig-(C₂₋₄)-Alkylgruppe darstellt, die durch eine niedrig-Acyloxygruppe substituiert ist) können beispielsweise durch Umsetzung eines Salzes der Ausgangs-17 β -Carbonsäure mit einer geeigneten Halogenverbindung, die dazu dient, die gewünschte Gruppe R₄ in die Verbindung der Formel I einzuführen, hergestellt werden.

Bei dieser Umsetzung wird vorzugsweise als Salz der Ausgangs-17 β -Carbonsäure ein Alkalimetall-, z.B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalz, oder ein quaternäres Ammoniumsalz, wie das Triäthylammonium- oder Tetrabutylammoniumsalz, zweckmäßig in einem polaren Lösungsmittel, wie Aceton, Methyl-Äthyl-Keton oder Dimethylformamid verwendet.

Gegebenenfalls können die durch R₄ in der Formel I dargestellten substituierten niedrig-Alkylgruppen in üblicher Weise geeignet modifiziert werden.

So kann, wenn R₄ in Formel I eine durch eine niedrig-Alkoxy-Carbonylgruppe substituierte Alkylgruppe darstellt, die erhaltene Verbindung gegebenenfalls durch Esteraustausch in eine Verbindung übergeführt werden, in der R₄ eine Alkylgruppe mit einem unterschiedlichen Alkoxy carbonylsubstituenten darstellt, z.B. durch Behandlung mit Methanol in Gegenwart eines Säurekatalysators, wie Perchlorsäure, um eine Äthoxy-Carbonylverbindung in die entsprechende Methoxy-Carbonylverbindung umzuwandeln.

Auch kann die vorstehend beschriebene Reaktion des Salzes einer 17 β -Carbonsäure mit einer Halogenverbindung verwendet werden, um

Verbindungen des Typs der Formel I herzustellen, in der R_4 eine niedrig-Alkylgruppe darstellt, die zumindest 2 Kohlenstoffatome enthält, die durch eine Hydroxygruppe (in einer anderen Stellung als in der α -Stellung) substituiert sind; diese Verbindungen können über die entsprechenden Sulfonyloxyalkyl- z.B. Mesyloxyalkyl-Derivate in die entsprechenden halogensubstituierten Verbindungen übergeführt werden; diese Reaktion wird in üblicher Weise durchgeführt.

So kann die Sulfonyloxyalkyl-Verbindung vorteilhaft mit einem Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder quaternären Ammoniumhalogenid, vorzugsweise Lithiumchlorid, zweckmäßig in einem Lösungsmittelmedium, das beispielsweise Aceton, Dimethylformamid oder Äthanol umfasst, umgesetzt werden.

Alternativ können die vorstehend erwähnten Hydroxyalkylderivate z. B. mit einem geeigneten Carbonsäurechlorid oder -anhydrid acyliert werden, um erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I herzustellen, worin R_4 eine (C_{2-4})-Alkylgruppe darstellt, die durch eine niedrig-Acyloxygruppe substituiert ist.

Verbindungen der Formel I, worin R_4 eine niedrig-Alkylgruppe darstellt, die durch ein Halogenatom an dem Kohlenstoffatom, das an das Sauerstoffatom des 17β -Carboxylats gebunden ist, substituiert ist, können beispielsweise durch Umsetzung der Ausgangs- 17β -Carbonsäure mit einem geeigneten Aldehyd in Gegenwart einer Halogenwasserstoffsäure hergestellt werden. Die Reaktion kann vorteilhaft in Anwesenheit eines Katalysators, beispielsweise Zinkchlorid ausgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen Δ^4 -Verbindungen können zweckmäßig durch teilweise Reduktion der entsprechenden $\Delta^{1,4}$ -Verbindung, beispielsweise durch Hydrierung unter Verwendung eines Palladiumkatalysators, zweckmäßig in einem Lösungsmittel, z.B. Äthylacetat oder durch homogene Hydrierung, unter Verwendung von beispielsweise Tris-(triphenylphosphin)-rhodiumchlorid, zweckmäßig in einem Lö-

sungsmittel, wie Benzol oder durch Austausch-Hydrierung unter Verwendung von beispielsweise Cyclohexen in Gegenwart eines Palladiumkatalysators in einem Lösungsmittel, z.B. Äthanol, vorzugsweise unter Rückfluß, hergestellt werden.

Es sei ausgeführt, daß die Androstan-Verbindungen, die der neuen Klasse von 17α -Acyloxy-Verbindungen der Androstan-Reihe der Formel I entsprechen, die jedoch durch eine freie Hydroxygruppe in der 17-Stellung in der α -Konfiguration gekennzeichnet sind, neue Verbindungen sind, mit Ausnahme der Verbindungen, worin X und R_2 jeweils Wasserstoff, R_4 eine Methylgruppe, ~~=====~~ eine Einfachbindung und R_1 eine β -Hydroxy- oder Oxogruppe darstellen. Solche neuen Verbindungen sind nützliche Zwischenprodukte zur Herstellung der erfundungsgemäßen neuen 17α -Acyloxyverbindungen und stellen einen weiteren Merkmal der Erfindung dar.

Weitere neue Androstan-Verbindungen zur Verwendung als Zwischenprodukte bei der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I schließen die Ausgangs- 17β -Carbonsäuren dieser Verbindungen und ihre Anhydride ein, z.B. ihre gemischten Anhydride mit niedrig-Alkansäuren, besonders niedrig-Alkansäuren, wie Essig- und Propionsäure. Solche 17β -Carbonsäuren und ihre Anhydride stellen weitere Merkmale der vorliegenden Erfindung dar.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie zu beschränken.

In den folgenden Beispielen 1 bis 38 ist die Herstellung der Verbindungen bezogen auf die im folgenden aufgeführten allgemeinen Herstellungsmethoden A bis F; Angaben über die im einzelnen hergestellten Verbindungen und ihre physikalischen Konstanten befinden sich in den anschließenden Tabellen.

Methode A

Herstellung von Androstan-17 β -carbonsäuren.

Eine Lösung von 1 Teil 20-Keto-21-hydroxy-pregnан-steroid in 50 Teilen (Gew./Vol) Methanol wurde mit einer Lösung von 1,5 Gew. Teilen Perjodsäure in 10 Teilen (Gew./Vol) Wasser bei Raumtemperatur so lange behandelt, bis sich die Reaktion als vollständig erwies (Dünnschichtchromatographie). Die Hauptmenge des Methanols wurde eingedampft und nach Zugabe von Wasser die feste Steroid-17 β -carbonsäure durch Filtration gewonnen und durch Kristallisation gereinigt.

Methode B

Methylierung von Androstan-17 β -carbonsäuren.

1. Teil Androstan-17 β -carbonsäure wurde in 62-75 Teilen (Gew./Vol) Methanol gelöst und bei 0°C mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan so lange behandelt, bis eine gelbe Färbung bestehen blieb und sich die Reaktion durch Dünnschichtchromatographie als vollständig erwies. Nach Zerstörung des überschüssigen Diazomethans mit einigen Tropfen Essigsäure, wurde die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand durch Kristallisation gereinigt.

Methode C

Athylierung und Propylierung von Androstan-17 β -carbonsäuren.

1. Teil Androstan-17 β -carbonsäure in 100 Teilen (Gew./Vol) Aceton wurde mit 1,2 - 5,0 Äquivalenten (bezogen auf das Steroid) Triäthylamin und anschließend mit 5 Äquivalenten (bezogen auf das Steroid) Äthyl- oder Propyljodid behandelt. Die Mischung wurde unter Rückfluß gekocht, so lange, bis sich die Reaktion durch Dünnschichtchromatographie als vollständig erwies. Der Hauptteil des Lösungsmittels wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser verdünnt, wobei sich das Produkt ergab, welches durch Filtrati-

on abgetrennt und durch Kristallisation gereinigt wurde.

Herstellung von C-17-Estern durch Acylierung von 17 α -Hydroxy-androstan-17 β -carboxylaten.

Methode D

1 Teil 17 α -Hydroxy-17 β -carboxylat wurde mit 10 Teilen (Gew./Vol) der geeigneten aliphatischen Carbonsäure, 1-2,4 Teilen (Gew./Vol) Trifluoressigsäureanhydrid und 0,005 - 0,03 Gew. Teilen p-Toluolsulfonsäure (die in Form einer wasserfreien Lösung in Chloroform zugegeben wurde) vermischt und die Mischung in einem Ölbad so lange auf 80°C erwärmt, bis sich die Reaktion durch Dünnschichtchromatographie als vollständig erwies. Die gekühlte Reaktionsmischung wurde in einen Überschuß von verdünnter Natriumbicarbonatlösung gegossen und so lange geführt, bis das gesamte überschüssige Anhydrid zersetzt war. Das ausgefällte Produkt wurde abfiltriert und durch Kristallisation gereinigt.

Methode E

1 Teil 17 α -Hydroxy-17 β -carboxylat in etwa 20 Teilen (Gew./Vol) der geeigneten aliphatischen Carbonsäure wurde mit 5 Teilen (Gew./Vol) Trifluoressigsäureanhydrid und etwa 6 mg p-Toluolsulfonsäure (als wasserfreie Lösung in Chloroform) behandelt und die Mischung so lange bei Raumtemperatur gehalten, bis sich die Reaktion als vollständig erwies (Dünnschichtchromatographie). Die Mischung wurde in verdünnte Natriumbicarbonatlösung gegossen und das ausgefällte Produkt abfiltriert, getrocknet und umkristallisiert.

Methode F

Oxidation von 11 β -Hydroxy-steroiden zu 11-Ketonen.

1 Teil 11 β -Hydroxy-steroid wurde in 25 - 150 Teilen (Gew./Vol) Aceton gelöst, in einem Eisbad gekühlt und eine Lösung von

1,6 - 2,08 Äquivalenten Chromtrioxid (hergestellt durch Zusatz von 53,3 ml konzentrierter Schwefelsäure zu 66,7 g Chromtrioxid in Wasser und Ergänzung des Volumens auf 250 ml durch Zusatz von Wasser) zugefügt. Nachdem sich die Reaktion als vollständig erwies (Dünnschichtchromatographie) wurde die Mischung mit Äther oder Äther und Äthylacetat verdünnt und sorgfältig mit Wasser gewaschen. Durch Eindampfen des Lösungsmittels erhielt man das rohe 11-Keton, das durch Kristallisation gereinigt wurde.

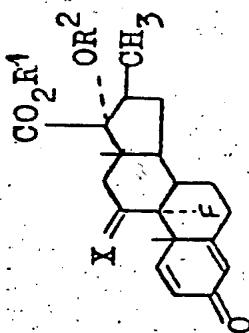


TABELLE I

A = Aceton

P.Ä. = Petroläther

allgemeine Formel:

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	X	Her- stel- lungs- methode	Lösung- mittel zur Kristal- lisatior	Fp. °C	[α] _D (Dioxan)	β _{max.} nm	ϵ	Brutto- formel	gefunden berechnet				
											C	H	C	H	
1	H	H	α -H; β -OH	A	A-P.Ä.	256-258	+62,5	238	15	200	C ₂₁ H ₂₇ FO ₅	67,05	7,2	66,65	7,2
2	CH ₃	H	α -H; β -OH	B	A-P.Ä.	241-243	+71,6	239	15	100	C ₂₂ H ₂₉ FO ₅	67,3	7,5	67,35	7,45
3	C ₂ H ₅	H	α -H; β -OH	C	A-P.Ä.	222-225	+68,6	238	15	200	C ₂₃ H ₃₁ FO ₅	67,3	7,8	67,95	7,7
4	C ₃ H ₇	H	α -H; β -OH	C	A-P.Ä.	191-193	+67,2	238	15	100	C ₂₄ H ₃₃ FO ₅	68,2	8,0	68,55	7,9
5	CH ₃	COCH ₃	α -H; β -OH	D	A	233-235	+36,6	238	16	200	C ₂₄ H ₃₁ FO ₆	66,6	7,0	66,35	7,2
6	CH ₃	COC ₂ H ₅	α -H; β -OH	D (1)	A-P.Ä.	232-235	+35,2	238	15	400	C ₂₅ H ₃₃ FO ₆	66,9	7,2	66,95	7,4
7	CH ₃	COC ₃ H ₇	α -H; β -OH	D	A	235-236	+31,8	238	15	700	C ₂₆ H ₃₅ FO ₆	67,7	7,5	67,5	7,6

Fortsetzung von TABELLE I

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	X	Her- stel- lings- methode	Lösungs- mittel zur Kristal- lisatior	Fp. °C	[α] _D (Dioxan)	n _{max.} mm	ε	Brutto- formel	gefunden berechnet				
											C	H	C	H	
8	C ₂ H ₅	COCH ₃	α-H; β-OH	D (3)	A-P.Ä.	255			238	15 100	C ₂₅ H ₃₃ F ₀ 6	66,8	7,4	66,95	7,4
9	C ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	α-H; β-OH	D (4)	A-P.Ä.	196	+34,2		238	15 300	C ₂₆ H ₃₅ F ₀ 6	67,4	7,5	67,5	7,6
10	C ₂ H ₅	COC ₃ H ₇	α-H; β-OH	D (5)	A-P.Ä.	175-178	+35,5		238	15 100	C ₂₇ H ₃₇ F ₀ 6	67,4	7,5	68,05	7,85
11	C ₃ H ₇	COCH ₃	α-H; β-OH	D (6)	A-P.Ä.	240-242			238	15 200	C ₂₆ H ₃₅ F ₀ 6	67,25	7,6	67,5	7,6
12	C ₃ H ₇	COC ₂ H ₅	α-H; β-OH	D (7)	A-P.Ä.	178-180	+38,6		238	15 150	C ₂₇ H ₃₇ F ₀ 6	68,05	7,85		
13	C ₃ H ₇	COC ₃ H ₇	α-H; β-OH	D (5)	A-P.Ä.	175-177	+34,8		238	15 300	C ₂₈ H ₃₉ F ₀ 6	68,6	8,0	68,55	8,0
14	CH ₃	COCH ₃	= 0	F	A-P.Ä.	258-260	+78,6		235	15 800	C ₂₄ H ₂₉ F ₀ 6	66,55	6,8	66,65	6,75
15	CH ₃	COC ₂ H ₅	= 0	F	A-P.Ä.	228-230			235	15 600	C ₂₅ H ₃₁ F ₀ 6	67,6	7,1	67,25	7,0
16	CH ₃	COC ₃ H ₇	= 0	F	A-P.Ä.	213-215	+69,9		235	14 100	C ₂₆ H ₃₃ F ₀ 6	67,8	7,05	67,8	7,2
17	C ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	= 0	F	A-P.Ä.	183-185			235	14 700	C ₂₆ H ₃₃ F ₀ 6	67,4	7,3	67,8	7,2

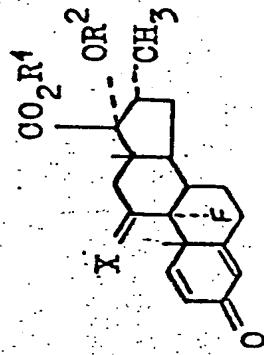
Fortsetzung von Tabelle I

- 1) Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum teilweise eingedampft, bevor mit Natriumbicarbonatlösung verdünnt wurde. Das Rohprodukt wurde vor der Kristallisation durch eine kurze Kolonne mit neutralem Aluminiumoxyd (Stufe III) in Chloroform filtriert.
- 2) Das Rohprodukt wurde in Äthylacetat extrahiert und vor der Kristallisation durch Filtration an neutralem Aluminiumoxyd (Stufe III) gereinigt.
- 3) Eine zusätzliche Menge von 0,5 Gew. Teilen Trifluoressigsäure-anhydrid wurde zu der Reaktionsmischung gefügt.
- 4) Das Rohprodukt wurde mit Äthylacetat extrahiert und durch préparative Dünnschichtchromatographie gereinigt.
- 5) Zu der Reaktionsmischung, die auf 65° erwärmt wurde, wurde keine Toluol-p-sulfonsäure gefügt.
- 6) Das Rohprodukt wurde vor der Kristallisation durch préparative Dünnschichtchromatographie gereinigt.
- 7) Die Reaktionsmischung wurde nicht mit Toluol-p-sulfonsäure versetzt.

TABELLE II

A = Aceton

P.Ä. = Petroläther



allgemeine Formel:

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	I	Her- stel- lings- methode	Lösungs- mittel zur Kristal- lisatior	Fp. °C	[α] _D (Dioxan)	$\lambda_{\text{max.}}$ nm	ϵ	Brutto- formel	gefunden berechnet			
											C	H	C	
18	H	H	α -H; β -OH	A	A-P.Ä.	Zers	46,6	238	15	C ₂₁ H ₂₇ FO ₅	66,6	7,25	66,65	7,2
19	CH ₃	H	α -H; β -OH	B(1)	A-P.Ä.	271-273	38,5	238	15	C ₂₂ H ₂₉ FO ₅	67,0	7,3	67,35	7,45
20	CH ₃	COCH ₃	α -H; β -OH	D	A-P.Ä.	316-319	11,5	238	15	C ₂₄ H ₃₁ FO ₆	66,45	7,1	66,35	7,2
21	CH ₃	COC ₂ H ₅	α -H; β -OH	D(2)	A-P.Ä.	230-233	+15	238	15	C ₂₅ H ₃₃ FO ₆	66,55	7,65	66,95	7,4
22	CH ₃	COOC ₃ H ₇	α -H; β -OH	D(2)	A-P.Ä.	199-201	+14,3	238	14	C ₂₆ H ₃₅ FO ₆	67,9	7,65	67,5	7,65
23	CH ₃	COC ₂ H ₅	= 0	F	A-P.Ä.	185-188	+49,2	235	16	C ₂₅ H ₃₁ FO ₆	67,1	6,9	67,25	7,0

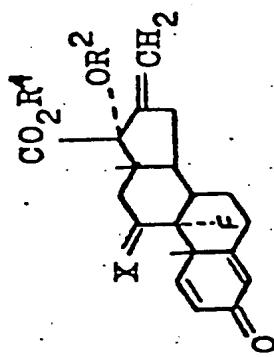
209832 / 1226

- Das durch Eindampfen der methanolischen Reaktionsmischung erhaltene Rohprodukt wurde in Äthylacetat gelöst und vor der Kristallisation mit verdunntem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen.
- Das Rohprodukt wurde mit Äthylacetat extrahiert und durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt.

A = Aceton

M = Methanol

TABELLE III



allgemeine Formel:

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	X	Her- stell- ungs- mittel	Iösung- mittel zur Kristal- lisat.ion	Fp. °C	Brutto- formel	gefunden			berechnet		
								[α] _D (Dioxan)	max. nm	ϵ	C	H	C
24	H	H	α -H; β -OH	A	236-238	-23,4	238	15 500	$C_{21}H_{25}FO_5$	67,1	6,9	67,0	6,7
25	CH ₃	H	α -H; β -OH	B	285-287	-24,5	238	15 000	$C_{22}H_{27}FO_5$	67,5	7,2	67,7	6,95
26	C ₂ H ₅	H	α -H; β -OH	C	258-261	-23,2	238	15 410	$C_{23}H_{29}FO_5$	68,0	6,9	68,3	7,25
27	CH ₃	COCH ₃	α -H; β -OH	D(1)	254-258	-94,0	238	15 720	$C_{24}H_{29}FO_6$	66,5	6,9	66,65	6,75
28	CH ₃	COC ₂ H ₅	α -H; β -OH	D(2)	198-200	-97,5	238	15 200	$C_{25}H_{31}FO_6$	67,1	7,1	67,25	7,0
29	CH ₃	COC ₃ H ₇	α -H; β -OH	D(2)	189-192	-86,5	238	15 580	$C_{26}H_{33}FO_6$	67,4	7,4	67,8	7,2
30	CH ₃	COCH(CH ₃) ₂	α -H; β -OH	D(3)	185-187	-84,0	238	15 580	$C_{26}H_{33}FO_6$	67,8	7,4	67,8	7,2
31	C ₂ H ₅	COCH ₃	α -H; β -OH	D	278-280	-99,0	238	15 300	$C_{25}H_{31}FO_6$	67,1	6,9	67,25	7,0
32	C ₂ H ₅	COC ₂ H ₅	α -H; β -OH	D(3)	195-197	-85,1	238	15 800	$C_{26}H_{33}FO_6$	67,7	7,2	67,8	7,2
33	C ₂ H ₅	COCH(CH ₃) ₂	α -H; β -OH	D(2)	145-148	-79,5	238	15 600	$C_{27}H_{35}FO_6$	68,6	7,2	68,35	7,4
34	CH ₃	COCH ₃	= 0	F	229-232	-42,7	235	15 390	$C_{24}H_{27}FO_6$	66,8	6,3	66,95	6,3

209832/1226

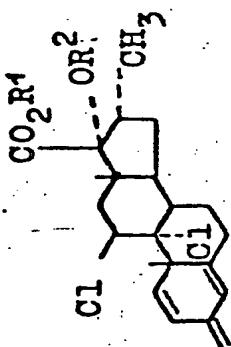
- 24 -

2202691

Fortsetzung von TABELLE III

- 1) Das Rohprodukt wurde vor der Kristallisation durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt.
- 2) Das Rohprodukt wurde in Äthylacetat extrahiert und vor der Kristallisation durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt.
- 3) Das Rohprodukt wurde mit Äthylacetat extrahiert.

TABELLE IV



allgemeine Formel:

Beispiel Nr.	R ¹	R ²	Herstell- ungsmet- hode	Lösungsmittel zur Kristalli- sation	T.p. °C	[α] ^D (Dioxan)	η_{Dioxan} mm	ϵ	Brutto- formel		gefunden berechnet			
									C	H	C	H		
35	H	H	A (1)	A-ÄtOH-P.A.	264-266	+23,6	237	14	300	C ₂₁ H ₂₆ Cl ₂ O ₄	61,0	6,3	61,0	6,35
36	CH ₃	H	B (3)	A-P.A.	248-251	+17,6	237	14	500	C ₂₂ H ₂₈ Cl ₂ O ₄	61,8	6,6	61,85	6,6
37	CH ₃	COCH ₃	E	A-H	253-255	+73,6	236	13	900	C ₂₄ H ₃₀ Cl ₂ O ₅	61,2	6,4	61,4	6,45
38	CH ₃	COC ₂ H ₅	E	A-H	237-239	+73,0	236	14	100	C ₂₅ H ₃₂ Cl ₂ O ₅	62,0	6,6	62,1	6,65

209832/1226

1) 120 Teile (Gew./Vol) Methanol wurden verwendet und ein wenig Dioxan zugesetzt, um die Auflösung des Steroids zu erleichtern.

2) Gefunden: Cl, 17,2 % berechnet: Cl, 17,2 %

3) Das Rohprodukt von der Verdampfung des Methanols wurde in Chloroform gelöst und vor der Kristallisation durch einen Proppen von neutralem Aluminiumoxid (Stufe III) filtriert.

4) Gefunden: Cl, 16,8 berechnet Cl, 16,6 %

Beispiel 39Methyl-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

12 ml Methyljodid wurden zu einer Lösung von 10,045 g 9 α -Fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbon-säure in 500 ml Aceton gefügt, welches 4,6 ml Triäthylamin ent-hielt, die Mischung unter Rückfluß gekocht und 6 ml weiteres Jodid nach 4 Stunden zugegeben. Nach 5,25 Stunden wurde die Hauptmenge des Lösungsmittels im Vakuum verdampft und der Rück-stand mit Natriumbicarbonatlösung verdünnt. Der ausgefällt-e Feststoff wurde abfiltriert und nach dem Trocknen durch einen Propfen von neutralem Aluminiumoxyd (Stufe III) in Äthylacetat, das etwas Methanol enthielt, filtriert. Durch Verdampfen des Eluats erhielt man Methyl-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat dessen Infrarot- und NMR-Spektren denen des mit Diazomethan hergestellten Methylesters gleich waren.

Beispiel 4017 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäureanhydrid.

1 g 9 α -Fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure wurde in 15 ml Essigsäureanhydrid suspen-diert, auf einem Dampfbad während 45 Minuten und anschließend während einer Stunde auf 115° erhitzt; in dieser Zeit hatte sich das gesamte Steroid gelöst. Die Mischung wurde gekühlt und das ausgefällt-e Material abfiltriert und aus Aceton-hexan um-kristallisiert, wobei man 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäureanhydrid vom Fp. 218 - 220° erhielt.

$[\alpha]_D^{25} +42,4^\circ$ (c 0,8, Dioxan) $\lambda_{(max)} 238$ nm (ϵ_{15900})

Analyse: $C_{25}H_{31}FO_7$

berechnet: C 64,9 H 6,75 %
 gefunden: C 64,65 H 6,5

Beispiel 41

17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure.

1) 530 mg 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäureanhydrid wurden in 100 ml Essigsäure gelöst, mit 50 ml Wasser versetzt und die Mischung so lange bei Raumtemperatur gehalten, bis die Umsetzung vollständig war (45 Minuten). Durch Eindampfen im Vakuum erhielt man das Produkt, welches nach Kristallisation aus Aceton-Petroläther 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure vom Fp 212-214° ergab.

$[\alpha]_D^{22,2} 22,2^\circ$ (c 0,8, Dioxan), $\lambda_{(max)}$ 239 nm ($\epsilon_{14,700}$)

Analyse: $C_{23}H_{29}FO_6$

berechnet: C 64,3 H 7,05 %
 gefunden: C 64,1 H 7,1

2) 57 mg 17 α -Acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäureanhydrid wurden in 8 ml 50 % wässrigem Pyridin gelöst und 45 Minuten bei Raumtemperatur gehalten. Durch Verdampfen des Lösungsmittels erhielt man einen Feststoff, dessen Infrarot- und NMR-Spektren denen des vorstehend unter 1) genannten Materials glichen.

Beispiel 42

9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carboxyl-propion-anhydrid.

1 g 9α -Fluor- 11β , 17α -dihydroxy- 16β -methyl- 3 -oxoandrosta- $1,4$ -dien- 17β -carbonsäure wurde in 15 ml Propionsäureanhydrid suspendiert und während 15 Minuten in einem Ölbad auf 115° erhitzt; während dieser Zeit löste sich das Steroid auf. Die Reaktionsmischung wurde mit 100 ml Petroläther verdünnt, wobei sich ein weißer kristalliner Feststoff ergab, der abfiltriert und getrocknet wurde. Umkristallisation aus Aceton-Hexan ergab 9α -Fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl- 3 -oxo- 17α -propionyloxy-androsta- $1,4$ -dien- 17β -carboxyl-propionsäureanhydrid vom Fp. $180 - 182^\circ$.

$[\alpha]_D^{+50,5^\circ}$ (c 0,7, Dioxan), $\lambda_{(max)}$ 238 nm ($\epsilon 15\ 700$)

Analyse: $C_{27}H_{35}FO_7$

berechnet: C 66,1 H 7,2 %

gefunden: C 66,4 H 7,1

Beispiel 43

9α -Fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl- 3 -oxo- 17α -propionyloxy-androsta- $1,4$ -dien- 17β -carbonsäure.

1) 342 mg 9α -Fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl- 3 -oxo- 17α -propionyloxyandrosta- $1,4$ -dien- 17β -carboxyl-propionyl-anhydrid wurden in 25 ml Essigsäure gelöst, mit 15 ml Wasser versetzt und die Mischung bei Raumtemperatur gehalten, so lange, bis sich die Umsetzung als vollständig erwies (Dünnschichtchromatographie). Durch Verdampfen des Hauptteils des Lösungsmittels im Vakuum und Verdünnen mit Wasser, erhielt man ein Produkt, welches beim Umkristallisieren aus Aceton-Hexan 9α -Fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl- 3 -oxo- 17α -propionyloxyandrosta- $1,4$ -dien- 17β -carbonsäure vom Fp $188 - 190^\circ$ ergab.

$\lambda_{(max)}$ 239 nm ($\epsilon 15\ 600$)

Analyse: $C_{24}H_{31}FO_6 \cdot Me_2CO$

berechnet: C 65,8 H 7,6 %

gefunden: C 65,1 H 7,5

2) 6,93 g 9α -Fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl- 3 -oxo- 17α -propionyl-oxyandrosta- $1,4$ -dien- 17β -carboxyl-propionylanhydrid in 150 ml Aceton wurden mit 5 ml Diäthylamin behandelt und die Mischung etwa 0,5 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand in Wasser gelöst, angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die gewaschene organische Schicht wurde im Vakuum verdampft, wobei man einen Feststoff erhielt, der mit Äther unter Bildung von 9α -Fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl- 3 -oxo- 17α -propionyloxyandrosta- $1,4$ -dien- 17β -carbonsäure angerieben wurde.

Beispiel 44

Methyl- 9α -fluor- 16 -methylen- $3,11$ -dioxo- 17α -propionyloxyandrosta- $1,4$ -dien- 17β -carboxylat.

204 mg Methyl- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16 -methylen- 3 -oxo- 17α -propionyloxyandrosta- $1,4$ -dien- 17β -carboxylat in 4 ml Aceton wurden bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0,23 ml Chromtrioxid (hergestellt durch Zufügen von 53,3 ml konzentrierter Schwefelsäure zu 66,7 g Chromtrioxid in Wasser und Ergänzen des Volumens mit Wasser auf 250 ml) behandelt. Nach 30 Minuten wurde die Reaktionsmischung mit Äther verdünnt und aufeinanderfolgend mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die getrocknete ätherische Lösung wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert, wobei sich die Titelverbindung vom Fp. 194 - 195° ergab.

$[\alpha]_D^{-37,8^\circ}$ (c 1,06, Dioxan) λ_{max} 234,5 nm ($\epsilon_{15} 800$)

Analyse: $C_{25}H_{29}FO_6$

berechnet:	C	67,55	H 6,58 %
gefunden:	C	67,3	H 6,7

Beispiel 45

Methyl-17 α -benzoyloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

Eine Suspension von 439 mg 9 α -Fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat in 15 ml Methylenchlorid wurde mit 573 mg Benzoesäure, 0,6 ml Trifluoessigsäureanhydrid und 12 mg Toluol-p-sulfonsäure behandelt und die Mischung bei 80° gerührt. Nach 48 Stunden wurde die Mischung gekühlt, mit Methylenchlorid verdünnt und die Lösung mit Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen. Durch Verdampfen der getrockneten organischen Lösung erhielt man einen Niederschlag, der durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt und unter Bildung der Benzoat-Titelverbindung aus Methanol kristallisiert wurde; Fp 166 - 168°

$[\alpha]_D^{+3,3^\circ}$ (c 1,09, Dioxan) $\lambda_{(max)}^{232 \text{ nm}} (\epsilon 27\ 800)$

Analyse: C₂₉H₃₃FO₆

berechnet: C 70,14 H 6,7 %

gefunden: C 70,0 H 6,6

Beispiel 46

Methyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androst-4-en-17 β -carboxylat.

Eine Lösung von 454 mg Methyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat in 45 ml Äthanol wurde mit 453 mg 5% Palladium-Aktivkohle und 0,9 ml Cyclohexen versetzt und die Mischung 15 Minuten lang unter Rückfluß gekocht. Durch Filtration der gekühlten Mischung und Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man einen Schaum, der nach Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie und Kristallisation aus Aceton-Petroläther, die Titelverbindung vom Fp. 204 - 208° ergab.

$\lambda_{(max)}^{237,5 \text{ nm}} (\epsilon 15\ 400)$

Analyse: $C_{25}H_{35}FO_6$

berechnet: C 66,65 H 7,8 %

gefunden: C 66,8 H 7,8

Beispiel 47

Methyl-9 α -fluor-16 β -methyl-3,11-dioxo-17 α -propionyloxyandrostan-4-en-17 β -carboxylat.

Eine Lösung von 100 mg Methyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrostan-4-en-17 β -carboxylat in 7 ml Aceton wurde bei 0° mit einer Lösung von 0,09 ml Chromtrioxid (hergestellt durch Zufügen von 53,5 ml konzentrierter Schwefelsäure zu 66,7 g Chromtrioxid in Wasser und Ergänzung des Volumens mit Wasser auf 250 ml) behandelt. Nach 1,25 Stunden wurde die Mischung mit Äther und Äthylacetat verdünnt und sorgfältig mit Wasser gewaschen. Durch Verdampfen des organischen Lösungsmittels erhielt man einen weißen Feststoff, der aus Aceton-Petroläther, unter Bildung der Titelverbindung vom Fp. 218-220° (bei vorhergehendem Erweichen) kristallisiert wurde.

$\lambda_{(max)}$ 234 nm (ϵ 16 000)

Analyse: $C_{25}H_{33}FO_6$

berechnet: C 66,95 H 7,4 %

gefunden: C 66,55 H 7,4

Beispiel 48

Methyl-17 α -acetoxyl-11 β -hydroxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

14,163 g Perjodsäure in 20 ml Wasser wurden zu einer Lösung von 8,286 g Prednisolon in 200 ml Methanol gefügt und die erhaltene Mischung bei Raumtemperatur gehalten. Nach einer Stunde wurde der Hauptteil des Methanols im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit

Wasser verdünnt und die kristalline 11 β ,17 α -Dihydroxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure abfiltriert. Die analytische Probe, die aus feuchtem Aceton und Petroläther kristallisiert wurde, hatte einen Fp. von 264-266°

Analyse: C₂₀H₂₆O₅

berechnet: C 69,3 H 7,5 %
gefunden: C 69,2 H 7,4

3,6 g der vorstehenden Carbonsäure wurden in 200 ml Methanol bei 0° mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan so lange behandelt, bis die Mischung gelb war. Durch Verdampfen des Hauptanteils des organischen Lösungsmittels im Vakuum und Verdünnen des Rückstands mit Wasser, ergab sich kristallines Methyl-11 β ,17 α -dihydroxy-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat vom Fp. 203-206°. Eine aus Aceton-hexan kristallisierte Probe hatte einen Fp. von 202-205°.

$[\alpha]_D^{25} +59,6^\circ$ (c 0,8, Dioxan) $\lambda_{(max)}^{25}$ 242,5 nm (ϵ 15 100)

Analyse: C₂₁H₂₈O₅

berechnet: C 69,98 H 7,83 %
gefunden: C 70,0 H 7,9

464 mg des vorstehenden Methylesters wurden in 5 ml Essigsäure mit 1 ml Trifluoressigsäureanhydrid behandelt und die Mischung bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Stunde wurden 7 mg Toluol-p-sulfosäure zugefügt und die Mischung weitere 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Durch Verdünnen der Lösung mit Natriumbicarbonatlösung erhielt man einen Niederschlag, der abfiltriert und durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt wurde; durch Kristallisation erhielt man die Titelverbindung vom Fp. 284 - 286°

$[\alpha]_D^{25} +8,9^\circ$ (c 0,7 Dioxan), $\lambda_{(max)}^{25}$ 243 nm (ϵ 15 000)

Analysen: C₂₃H₃₀O₆

berechnet: C 68,65 H 7,5 %
gefunden: C 68,6 H 7,6

Beispiel 49

Methyl-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

Eine Lösung von Natrium-9 α -fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat (hergestellt durch Titration einer Lösung von 103 mg 9 α -Fluor-11 β ,17 α -dihydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure in 20 ml Äthanol mit wässrig-methanolischer 1n-Natriumhydroxidlösung auf den pH 8,3) wurde mit 0,085 ml Methyljodid behandelt und die Mischung unter Rückfluß erhitzt. Nach 16 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand mit Wasser angerieben und das unlösliche Material durch Filtration entfernt.

Das NMR-Spektrum dieses Materials in (CD₃)₂SO zeigte Methylsignale bei τ 6,36, 8,47, 8,84 und 8,92, was der Titelverbindung entspricht.

Beispiel 50

2'-Hydroxyäthyl-9 α -fluor-11 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

Eine Lösung von 200 mg 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure in 20 ml Aceton wurde mit 0,58 ml destilliertem Triäthylamin und 0,36 ml 2-Jodäthanol behandelt und die Mischung 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt, so lange, bis sich die Reaktion als vollständig erwies (Dünnschichtchromatographie). Der Hauptteil des Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und 45 ml Wasser zugefügt, wobei man ein Produkt erhielt, das zuerst aus Methanol und anschließend aus Aceton unter Bildung der Titelverbindung vom Fp. 171-173°

umkristallisiert wurde.

$[\alpha]_D^{25} +39,7^\circ$ (c 0,99, Dioxan); $\lambda_{(max)}^{237,5 \text{ nm}}$ ($\epsilon_{15} 650$)

Analyse: $C_{26}H_{35}FO_7$

berechnet: C 65,3 H 7,4 %

gefunden: C 64,95 H 7,2

Beispiel 51

2'-Methansulfonyloxyäthyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

Eine Lösung von 240 mg 2'-Hydroxyäthyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat in 1 ml trockenem Pyridin wurde tropfenweise bei -1° bis -10° mit 0,2 ml destilliertem Methansulfonylchlorid behandelt. Nach 40 Minuten wurde die Mischung in 8 ml 2n-Schwefelsäure gegossen und unter Bildung eines Feststoffes angerieben, der durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt und aus Methanol unter Bildung der Titelverbindung vom Fp. 129 - 131° umkristallisiert wurde.

$\lambda_{(max)}^{238 \text{ nm}}$ ($\epsilon_{15} 850$)

Analyse: $C_{27}H_{37}FO_9S$

berechnet: C 58,3 H 6,7 %

gefunden: C 58,5 H 6,7

Beispiel 52

2'-Chloräthyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

Eine Mischung von 223 mg 2'-Methansulfonyloxyäthyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat und 170 mg trockenem Lithiumchlorid in 9 ml Aceton

wurde 22 Stunden lang unter Rückfluß erwärmt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Wasser unter Bildung eines Feststoffes angesäuert, der durch préparative Dünnschichtchromatographie gereinigt und aus Äther kristallisiert wurde, wobei sich der Titel-Chloräthylester vom Fp. 194-196° ergab.

$[\alpha]_D^{25} +43,4^\circ$ (c 0,99, Dioxan) $\lambda_{(max)}$ 237 nm (ϵ 15 800)

Analyse: $C_{26}H_{34}ClFO_6$

berechnet: C 62,8 H 6,9 Cl 7,1 %

gefunden: C 62,9 H 6,9 Cl 7,0

Beispiel 53

2'-Bromäthyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methyl-3-oxo-17α-propionyl-oxyandrosta-1,4-dien-17β-carboxylat.

Durch Behandlung von 222 mg 2'-Methansulfonyloxyäthyl-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-dien-17β-carboxylat mit 348 mg trockenem Lithiumbromid in 9 ml Aceton während 2 Stunden, anschließende Aufarbeitung wie in Beispiel 52 beschrieben und Reinigung mit Äther, erhielt man den Titel-Bromäthylester vom Fp. 182 - 184,5° (Erweichen über 122°)

$[\alpha]_D^{25} +38,8$ (c 1,02, Dioxan), $\lambda_{(max)}$ 237,5 nm (ϵ 16 000)

Analyse: $C_{26}H_{34}BrFO_6$

berechnet: C 57,7 H 6,3 Br 14,8 %

gefunden: C 57,9 H 6,3 Br 14,6

Beispiel 54

9α-Chlor-11β,17α-dihydroxy-16β-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carbonsäure.

Durch Behandlung von 9α-Chlor-11β,17α-21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion, wie in Methode A beschrieben, erhielt man

nach Umkristallisieren aus Aceton-Äthanol-Petroläther die Titel-Carbonsäure vom Fp. 247 - 249°.

$[\alpha]_D^{+93,0^\circ}$ (c 0,7, Dioxan), $\lambda_{(max)}^{238,5 \text{ nm}}$ ($E 14\ 300$)

Analyse: $C_{21}H_{27}ClO_4$

berechnet: C 63,85 H 6,9 %

gefunden: C 63,3 H 7,1

Beispiel 55

9α-Chlor-11β-hydroxy-16β-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-dien-17β-carbonsäure.

Eine Mischung von 1,42 g 9α-Chlor-11β,17α-dihydroxy-16β-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carbonsäure und 1,66 ml Triäthylamin in 35 ml trockenem Methylenechlorid wurde bei 0° gerührt und tropfenweise mit 1,32 ml Propionylchlorid behandelt. Nach 35 Minuten bei 0° wurde die Lösung mit Methylenechlorid verdünnt, nacheinander mit 3 % Natriumbicarbonatlösung, 1n-Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen; nach dem Trocknen (Magnesiumsulfat) wurde das Lösungsmittel im Vakuum, unter Bildung einer farblosen kristallinen Festsubstanz entfernt. Dieser Feststoff wurde in 40 ml Aceton gelöst und mit 1,3 ml destilliertem Diäthylamin behandelt. Durch Konzentration im Vakuum erhielt man das kristalline Diäthylaminsalz, welches gewonnen, getrocknet und in Wasser gelöst wurde; die Lösung wurde mit 2n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Das Produkt wurde mit Äthylacetat extrahiert und das Lösungsmittel, unter Bildung von 1,49 g kristalliner 9α-Chlor-11β-hydroxy-16β-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-dien-17β-carbonsäure vom Fp. 187 - 188° (Zersetzung) entfernt.

$[\alpha]_D^{+52,0^\circ}$ (c 0,95, Dioxan), $\lambda_{(max)}^{238 \text{ nm}}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 315$).

Beispiel 56

Methyl-9α-chlor-11β-hydroxy-16β-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-dien-17β-carboxylat.

Eine Lösung von 501 mg 9 α -Chlor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure in 20 ml Aceton wurde in Eis gekühlt und mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan nach Methode B behandelt. Nach Chromatographie an Siliciumdioxid wurde das Produkt aus Methanol, unter Bildung des Titel-Methylesters vom Fp. 214-217° (Zersetzung) umkristallisiert.

$[\alpha]_D^{+60,3^\circ}$ (c 0,97, Dioxan), $\lambda_{(max)}^{237 \text{ nm}}$ (ϵ 15 700)

Analyse: C₂₅H₃₃ClO₆

berechnet: C 64,6 H 7,15 Cl 7,6 %

gefunden: C 64,5 H 7,2 Cl 7,5

Beispiel 57

11 β , 17 α -Dihydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure.

Eine Lösung von 640 mg 11 β , 17 α , 21-Trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion in 28 ml Dioxan wurde gerührt und mit einer Lösung von 1,76 g Perjodsäure in 14 ml Wasser behandelt. Nach 40 Minuten wurde die Lösung mit 14 ml Wasser verdünnt und im Vakuum konzentriert. Das kristalline Produkt (579 mg) wurde aus Aceton umkristallisiert; es ergab sich die Titelsäure vom Fp. 226-229° (Zersetzung).

$[\alpha]_D^{+78,0^\circ}$ (c 0,50, Dimethylsulfoxid), $\lambda_{(max)}^{242 \text{ nm}}$ (ϵ 14 850)

Analyse: C₂₁H₂₈O₅

berechnet: C 70,0 H 7,8 %

gefunden: C 70,1 H 8,0

Beispiel 58

11 β -Hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure.

Durch Behandlung von 310 mg 11 β ,17 α -Dihydroxy-16 β -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbonsäure mit 0,269 ml Propionylchlorid, anschließende Solvolyse des erhaltenen Produkts mit Diäthylamin nach der in Beispiel 55 beschriebenen Methode erhielt man kristalline 11 β -Hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure vom Fp. 202 - 205° (Zersetzung).

$[\alpha]_D^{24,4} \text{ }^\circ \text{ (c 0,97, Dioxan), } \lambda_{(\text{max})}^{242,5 \text{ nm}} \text{ (E 14 820)}$

Beispiel 59

Methyl-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

Eine Suspension von 250 mg 11 β -Hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure in 10 ml Aceton wurde auf 0° gekühlt und mit einer ätherischen Lösung von Di-azomethan nach Methode B behandelt. Nach präparativer Dünnschicht-chromatographie an Siliciumdioxid wurde das Produkt unter Bildung des Titel-Methylesters vom Fp. 223-226° aus Methanol umkristallisiert.

$[\alpha]_D^{24,4} \text{ }^\circ \text{ (c 0,98, Dioxan), } \lambda_{(\text{max})}^{242 \text{ nm}} \text{ (E 14 820)}$

Analyse: C₂₅H₃₄O₆

berechnet: C 69,7 H 8,0 %

gefunden: C 69,4 H 7,9

Beispiel 60

t-Butyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

Eine Suspension von 400 mg 9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carbonsäure in 5 ml

209832/1226

Äthylacetat wurde mit 1,14 g 0-t-Butyl-N,N'-dicyclohexylisoharnstoff behandelt und die Mischung 10 1/4 Stunden unter Rückfluß erwärmt. 2n-Chlorwasserstoffsäure wurde zugefügt und die Mischung sorgfältig gerührt; festes Material wurde entfernt und sorgfältig mit Äthylacetat und Wasser gewaschen. Die vereinigten Äthylacetatlösungen wurden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Produkt (398 mg) wurde durch Chromatographie an Siliciumdioxid gereinigt und zuerst aus Aceton-Petroläther und anschließend aus Methanol, unter Bildung des Titel-t-Butylesters vom Fp. 200-207° kristallisiert.

$[\alpha]_D^{+35,2^\circ}$ (c 0,95, Dioxan), $\lambda_{(max)}$ 238-238,5 nm (ϵ 14 600)

Analyse: $C_{28}H_{39}FO_6$

berechnet: C 68,55 H 8,0 %

gefunden: C 68,8 H 8,1

Beispiel 61

11 β ,17 α -Dihydroxy-3-oxo-androst-4-en-17 β -carbonsäure.

Durch Reaktion von 5,0 g 11 β ,17 α ,21-Trihydroxypregn-4-en-3,20-dion mit Perjodsäure nach Methode A erhielt man ein rohes Produkt, das zwischen Äthylacetat und gesättigter Natriumbicarbonatlösung aufgeteilt wurde. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, der erhaltene Niederschlag gesammelt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Umkristallisation aus Methanol ergab die Titelsäure vom Fp. 235-239° (Zersetzung).

$[\alpha]_D^{+123,5^\circ}$ (c 0,57, Dioxan), $\lambda_{(max)}$ 241,5 nm (ϵ 15 650)

Analyse: $C_{20}H_{28}O_5$

berechnet: C 68,9 H 8,1 %

gefunden: C 68,4 H 7,8

Beispiel 62

17 α -Butyryloxy-11 β -hydroxy-3-oxoandrost-4-en-17 β -carbonsäure.

1,5 g 11 β ,17 α -Dihydroxy-3-oxoandrost-4-en-17 β -carbonsäure wurden mit 3,0 ml n-Butyrylchlorid behandelt und das Produkt mit Diäthylamin nach der in Beispiel 55 beschriebenen Methode solvolysiert; man erhielt nach Umkristallisation aus Methanol 17 α -Butyryloxy-11 β -hydroxy-3-oxoandrost-4-en-17 β -carbonsäure vom Fp. 222-223° (Zersetzung).

$[\alpha]_D^{+45,1^\circ}$ (c 0,98, Dioxan), $\lambda_{(max)}^{240 \text{ nm}}$ (ϵ 16 300)

Analyse: $C_{24}H_{34}O_6$

berechnet: C 68,9 H 8,2 %

gefunden: C 68,3 H 8,2

Beispiel 63

Methyl-17 α -butyryloxy-11 β -hydroxy-3-oxoandrost-4-en-17 β -carboxylat.

400 mg 17 α -Butyryloxy-11 β -hydroxy-3-oxoandrost-4-en-17 β -carbonsäure wurden in 40 ml Methanol mit ätherischem Diazomethan nach Methode B behandelt; nach Umkristallisation aus Methanol ergab sich der Titel-Methylester vom Fp. 162-165°

$[\alpha]_D^{+49,4^\circ}$ (c 0,71, Dioxan), $\lambda_{(max)}^{240 \text{ nm}}$ (ϵ 16 550)

Analyse: $C_{25}H_{36}O_6$

berechnet: C 69,4 H 8,4 %

gefunden: C 69,05 H 8,3

Beispiel 64

11 β -Hydroxy-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carbonsäure.

Durch Behandlung von 3,0 g 11 β ,17 α -Dihydroxy-3-oxoandrost-4-en-17 β -carbonsäure mit 2,7 ml Propionylchlorid und Solvolyse des Produkts mit 3,25 ml Diäthylamin, nach der in Beispiel 55 beschrie-

benen Methode, ergab sich nach Umkristallisation aus Aceton-Petroläther 11 β -Hydroxy-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carbonsäure vom Fp. 225-226° (Zersetzung).

$[\alpha]_D^{25} +46,2^\circ$ (c 0,98, Dioxan), $\lambda_{\text{max}}^{240,5 \text{ nm}}$ (ϵ 15 500)

Analyse: $C_{23}H_{32}O_6 \cdot 1/2H_2O$

berechnet: C 66,8 H 7,8 %

gefunden: C 67,1 H 7,8

Beispiel 65

Methyl-11 β -hydroxy-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carboxylat.

Durch Behandlung von 2,5 g 11 β -Hydroxy-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-4-en-17 β -carbonsäure in 400 ml Methanol mit ätherischem Diazomethan nach Methode B erhielt man ein rohes Produkt; durch Chromatographie eines Teils an Siliciumdioxid erhielt man nach Umkristallisation aus Methanol den Titel-Methylester vom Fp. 176-178°.

$[\alpha]_D^{25} +51,1^\circ$ (c 0,59, Dioxan), $\lambda_{\text{max}}^{240 \text{ nm}}$ (ϵ 15 800)

Analyse: $C_{24}H_{34}O_6$

berechnet: C 68,9 H 8,2 %

gefunden: C 68,9 H 8,3

Beispiel 66

17 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-3-oxoandrost-4-en-17 β -carbonsäure.

Durch Umsetzung von 3,0 g 11 β , 17 α -Dihydroxy-3-oxoandrost-4-en-17 β -carbonsäure mit 2,2 ml Acetylchlorid und Solvolyse des Produkts mit 3,0 ml Diäthylamin, nach der in Beispiel 55 beschriebenen Methode, erhielt man nach Chromatographie an Siliciumdioxid und Umkristallisation aus Aceton-Petroläther die Titel-17 β -Carbonsäure vom Fp. 161-167°.

$[\alpha]_D^{+42,8^\circ}$ (c 0,25, Dioxan), $\lambda_{(\max)}^{241 \text{ nm}}$ ($\epsilon_{14} 550$)

Analyse: $C_{22}H_{30}O_6$

berechnet: C 64,7 H 7,9%

gefunden: C 64,6 H 7,5

Beispiel 67

Methyl-17 α -acetoxy-11 β -hydroxy-3-oxoandrostan-4-en-17 β -carboxylat.

Durch Reaktion von 2,3 g 17 α -Acetoxy-11 β -hydroxy-3-oxoandrostan-4-en-17 β -carbonsäure in 368 ml Methanol mit ätherischem Diazo-methan, nach Methode B, erhielt man nach Umkristallisation aus Methanol den Titel-Methylester vom Fp. 250-252°.

$[\alpha]_D^{+54,4^\circ}$ (c 0,61, Dioxan), $\lambda_{(\max)}^{240 \text{ nm}}$ ($\epsilon_{15} 350$)

Analyse: $C_{23}H_{32}O_6$

berechnet: C 68,3 H 8,0%

gefunden: C 67,9 H 8,0

Beispiel 68

2'-Acetoxyäthyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

Eine Lösung von 300 mg 2'-Hydroxyäthyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat in 6 ml trockenem Pyridin wurde mit 0,6 ml Essigsäure-anhydrid behandelt. Nachdem die Mischung 2 3/4 Stunden bei Raumtemperatur gehalten wurde, wurde sie in eine gut gerührte 1n-Schwefelsäure gegossen, wobei sich 311 mg eines farblosen Feststoffes bildeten, der durch präparative Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid gereinigt wurde. 2malige Umkristallisation aus Aceton ergab farblose Kristalle des Titel-Äthoxyäthylesters vom Fp. 156-158°.

$[\alpha]_D^{+31,9^\circ}$ (c 0,98, Dioxan), $\lambda_{(\max)}^{237 \text{ nm}}$ ($\epsilon_{15} 800$)

Analyse: $C_{28}H_{37}FO_8$

berechnet: C 64,6 H 7,2 %

gefunden: C 64,6 H 7,3

Die folgenden Beispiele a) bis m) erläutern die gemäß der Erfindung hergestellten topischen Präparate. In diesen Beispielen kann der aktive Bestandteil eines der hierzu vor beschriebenen aktiven Steroide sein.

Die folgenden Beispiele a) bis d) erläutern die Herstellung von Salben.

Beispiel a)

Aktiver Bestandteil	0,1 Gew.-%
flüssiges Paraffin B.P.	10,0 Gew.-%
weißes weiches Paraffin zur Ergänzung auf	100 Gew.-Teile

Das Steroid wird mit ein wenig des flüssigen Paraffins in der Kugelmühle vermahlen, bis die Teilchengröße von 95 % der Zahl auf weniger als 5μ vermindert ist. Die Paste wird verdünnt und die Mühle mit dem restlichen flüssigen Paraffinwachs ausgespült. Die Suspension wird vermischt und zu dem geschmolzenem farblosen weichen Paraffin bei $50^\circ C$ hinzugegeben. Es wird gerührt, bis die Masse kalt ist, wobei man eine homogene Salbe erhält.

Beispiel b)

Aktiver Bestandteil	0,25 Gew.-%
Aluminiumstearat	3,2 Gew.-%
flüssiges Paraffin B.P. zur Ergänzung auf	100 Gew.-Teile

Das Aluminiumstearat wird in flüssigem Paraffin durch Wirbelröhren dispergiert und die Suspension wird unter weiterem Rühren erwärmt, wobei die Temperatursteigerung mit einer Geschwindigkeit von 2°C pro Minute durchgeführt wird, bis 90°C erreicht sind. Die Temperatur wird bei 90 bis 95°C 30 Minuten lang gehalten, bis die Lösung beendet ist und sich ein Gel bildet. Es wird rasch abgekühlt, vorzugsweise unter Verwendung von Kühlschlägen oder konzentrischen Kühlringen, um ein durchsichtiges festes Gel zu erhalten. Der aktive Bestandteil wird gemahlen, um mikrofeine Teilchen zu liefern, von denen nicht weniger als 90 % der Teilchenzahl unter 5 µ liegen.

Es wird mit einem geringen Anteil des Gels verrieben und in den restlichen Teil des Gels eingearbeitet, wobei eine homogene Mischung erhalten wird.

Beispiel c)

=====

Aktiver Bestandteil	0,1 Gew.-%
Wollfett	12,0 Gew.-%
Cetostearylalkohol B.P.C.	20 Gew.-%
flüssiges Paraffin B.P.	25,0 Gew.-%
weißes Weichparaffin zur Ergänzung auf	100 Gew.-Teile

Das Steroid wird mit wenig flüssigem Paraffin wie in Beispiel a) in der Kugelmühle vermahlen und dann wird die entstandene Paste verdünnt mit dem restlichen Paraffin zu einer Mischung des Cetostearylalkohols, Wollfetts und dem weißen Weichparaffin gegeben und durch geringes Erwärmen zusammen geschmolzen. Es wird gerührt, bis die Masse abgekühlt ist, wobei man eine homogene Mischung erhält.

Beispiel d)

=====

Aktiver Bestandteil	0,05 Gew.-%
Hydriertes Lanolin, z.B. Lanocerina, das von der Croda Ltd. London, W.C.2, England, verkauft wird,	20,0 Gew.-%
flüssiges Paraffin B.P.	15,0 Gew.-%
weißes Weichparaffin zur Ergänzung auf	100 Gew.-Teile

Das Steroid wird mit flüssigem Paraffin wie in Beispiel a) in der Kugelmühle gemahlen, die entstandene Paste wird mit dem restlichen flüssigen Paraffin verdünnt, zu der Mischung des hydrierten Lanolins und des weißen Weichparaffins gegeben und durch leichtes Erwärmen wird die Mischung zusammen geschmolzen.

Es wird bis zum Erkalten gerührt, wobei man eine homogene Mischung erhält.

Die folgenden Beispiele e) und f) veranschaulichen die Herstellung von wassermischbaren Crèmes.

Beispiel e)

=====

Aktiver Bestandteil	0,1 Gew.-%
Bienenwachs (weiß)	15,0 Gew.-%
Cetostearylalkohol B.P.C.	7,0 Gew.-%
Cetomacrogel 1000 B.P.C.	3,0 Gew.-%
flüssiges Paraffin B.P.	5,0 Gew.-%
Chlorkresol	0,1 Gew.-%
destilliertes Wasser zur Ergänzung auf	100 Gew.-Teile

Das Steroid wird mit ein wenig flüssigem Paraffin, wie in Beispiel a) beschrieben, in der Kugelmühle gemahlen. Die verfügbare Wassermenge wird auf 100°C erwärmt und das Chlorkresol wird zugefügt. Um zu lösen wird gerührt und danach auf 65°C abgekühlt. Das Bienenwachs, der Cetostearylalkohol und das Cetomacrogel werden zusammen geschmolzen und bei 65°C gehalten. Die Stercidsuspension wird zu dieser Mischung zugefügt, wobei man

das restliche flüssige Paraffin zum Ausspülen verwendet. Die steroid-ölige Phase wird bei 60°C zu der Chlorkresol-wässrigen Phase bei 65°C zugefügt und dann wird schnell gerührt, während die Emulsion abkühlt, über den Gelierungspunkt 40 bis 45°C abkühlt. Das Rühren wird bei geringerer Geschwindigkeit fortgesetzt, bis die Crème fest wird.

Beispiel f)

Aktiver Bestandteil	0,1 Gew.-%
Cetostearylalkohol B.P.C.	7,2 Gew.-%
Cetomacrogel 1000 B.P.C.	1,8 Gew.-%
flüssiges Paraffin B.P.	6,0 Gew.-%
Weiße Weichparaffin	15,0 Gew.-%
Chlorkresol	0,1 Gew.-%
destilliertes Wasser zur Ergänzung auf	100 Gew.-Teile

Es wird wie in Beispiel e) beschrieben die Crème hergestellt, wobei das Bienenwachs durch weißen Weichparaffin in der öligen Phase ersetzt wird.

Die folgenden Beispiele g) und h) erläutern die Herstellung von Lotionen.

Beispiel g)

Aktiver Bestandteil	0,25 % Gew./Vol.
Lanbritolwachs*	0,93 % Gew./Vol.
Diäthylenglykolmonostearat	0,65 % Gew./Vol.
Cetostearylalkohol B.P.C.	0,65 % Gew./Vol.
flüssiges Paraffin B.P.	1,95 % Gew./Vol.
Glycerin	5,0 % Gew./Vol.
Isopropylalkohol	6,5 Vol-%
Methyl-p-hydroxybenzoat	0,1 % Gew./Vol.
destilliertes Wasser zur Ergänzung auf	100 Volumina

* = Lanbritolwachs ist ein nichtionisches Wachs zur Stabilisierung

von Emulsionen, bestehend aus einer Mischung von Fettalkoholen mit Polyäthylenglykoläthern von Fettalkoholen, erhältlich bei Ronsheim Moore, London, W.C.1, England.

Das Steroid wird mit der Hälfte des Glycerins in der Kugelmühle gemahlen, wie in Beispiel a); der Isopropylalkohol wird zum Verdünnen und zum Nachspülen verwendet.

Das Lanbritolwachs, Diäthylenmonoglykolmonostearat, Cetosterarylalkohol und das flüssige Paraffin werden zusammen geschmolzen und bei 60°C gehalten. Die verfügbare Menge Wasser und das restliche Glycerin werden auf 95°C erwärmt. Das Methyl-p-hydroxybenzoat wird zugefügt und es wird gerührt bis zur Lösung. Es wird auf 65°C abgekühlt. Die ölige Mischung von 60°C wird zur wässrigen Phase von 65°C gegeben und unter heftigem Rühren abkühlen gelassen, bis die Emulsion bei 40 bis 45°C geliert, danach wird langsamer gerührt. Die gutgemischte Steroidsuspension wird langsam zu der Lotionbase hinzugefügt, man röhrt, um eine homogene Mischung zu erhalten.

Beispiel h)

=====

Aktiver Bestandteil	0,05 % Gew./Vol.
Tween 80 (Polyoxyäthylensorbitan-mono-oleat)	0,01 % Gew./Vol.
Carbopol 934 (Carboxy-vinylpolymerisat)	0,3 % Gew./Vol.
Diäthanolamin	0,5 % Gew./Vol. (ungefähr)
destilliertes Wasser zur Ergänzung auf 100 Volumina	

Das Steroid wird mit ein wenig Wasser und dem Tween 80 wie in Beispiel a) in der Kugelmühle gemahlen. Das Carbopol 934 wird in der verfügbaren Menge Wasser durch Wirbelvermischen dispergiert. Man gibt das Diäthanolamin langsam unter Rühren hinzu, bis die klare eingedickte Mischung einen pH von 7,0 besitzt. Die Steroidaufschämmung wird der Lotionbasis einverleibt und gut gemischt.

Beispiel i)

Aerosolspray-Lotion

Aktiver Bestandteil (mikrofein)	2,5 mg
Fraktioniertes Kokosnussöl bis	1,20 g
Dichlordifluormethan	16,32 g
Trichlorfluormethan	24,48 g

Das Steroid wird über Nacht bei 60°C unter Vakuum und über Phosphorpentoxid getrocknet. Das getrocknete Pulver wird wenigstens 4 Stunden lang mit ein wenig des getrockneten filtrierten Öls in der Kugelmühle gemahlen. Die Mühle wird mit getrocknetem filtrierten Öl nachgespült und die Suspension wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,049 mm (325 mesh) geschickt. Die Suspension wird geprüft und mit mehr getrocknetem filtrierten Öl auf die gewünschte Konzentration verdünnt. Die Suspension wird auf übliche Weise in dem Druckbehälter mit dem Treibmittel eingebracht.

Beispiel j)

Pillen für aphtösen Ulcus.

Aktiver Bestandteil (mikrofein)	0,25 mg
Lactose	69,90 mg
Akacin	3,00 mg
Magnesiumstearat	0,75 mg

Das Steroid, die Lactose und das Akacin werden getrennt durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,25 mm (60 mesh) B.S. geschickt. Die Pulver werden gemischt und mit 50 % Äthanol in Wasser granuliert. Die Masse wird durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 1,4 mm (12 mesh B.S.) gesiebt und die Körnchen werden bei 50°C getrocknet. Die getrockneten Körnchen werden dann durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,84 mm (20 mesh B.S.) gesiebt und zuvor durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,15 mm (100 mesh B.S.) geschicktes Magnesiumstearat wird beigemischt. Man preßt auf übliche

Weise auf Stanzen mit 0,553 cm Durchmesser (7/32 inch) und erhält Pillen die sich langsam im Mund lösen.

Beispiel k)

Retentionklistier

Aktiver Bestandteil (mikrofein)	0,0005 % Gew./Vol.
Tween 80	0,05 % Gew./Vol.
Äthanol	0,015 Vol.-%
Methyl-p-hydroxy-benzoat	0,08 % Gew./Vol.
Propyl-p-hydroxy-benzoat	0,02 % Gew./Vol.
destilliertes Wasser bis zur Ergänzung auf	100 Volumina

Man erhitzt das benötigte Wasser auf 95°C, fügt die Methyl- und Propyl-p-hydroxy-benzoate hinzu und röhrt bis zur Lösung. Man kühlt die Träger auf Raumtemperatur ab. Das Steroid wird in Äthanol dispergiert und zu Tween 80 hinzugefügt; man erwärmt die Mischung auf 50°C und röhrt, bis das Steroid in Lösung ist. Man fügt die Steroidlösung zum Träger hinzu, röhrt heftig, um Ausfällung zu vermeiden und vergrößert, falls erforderlich, das Volumen mit Wasser. Man verteilt das Klistier zur Selbstverabreichung in Plastikbeutel, z.B. PVC-Beutel oder in andere Behälter, die für den Gebrauch geeignet sind.

Beispiel 1

Augentropfen

Aktiver Bestandteil	0,025 % Gew./Vol.
Tween 80	2,5 % Gew./Vol.
Äthanol	0,75 Vol.-%
Benzalkoniumchlorid	0,02 % Gew./Vol.
Phenyläthanol	0,25 Vol.-%
Natriumchlorid	0,60 % Gew./Vol.
Wasser zur Injektion zur Ergänzung auf	100 Volumina

Man löst das Natriumchlorid, Benzalkoniumchlorid und Phenyläthanol in Wasser zur Injektion. Man suspendiert das Steroid

in Alkohol und fügt es zu Tween 80 hinzu. Die Mischung wird auf 50°C erwärmt und gerührt bis zur Lösung. Die Steroidlösung wird zu dem Augentropfenträger unter heftigem Rühren zugefügt, um eine klare Lösung zu erhalten. Die Masse wird durch Filtrieren über ein gesintertes Glasfilter sterilisiert und in sterile kleine gutgefüllte neutrale Glasbehälter für Augentropfen verteilt.

Beispiel m)

Nasentropfen

Aktiver Bestandteil	0,005 % Gew./Vol.
Tween 80	0,05 % Gew./Vol.
95%iger Alkohol	0,15 % Vol.
Methyl-paraben (p-Hydroxy-benzoat)	0,04 % Gew./Vol.
Propyl-paraben (p-Hydroxy-benzoat)	0,02 % Gew./Vol.
Natriumchlorid	0,70 % Gew./Vol.
destilliertes Wasser zur Ergänzung auf 100 Volumina	

Man löst das Natriumchlorid und die Parabene in destilliertem Wasser, das auf 95°C erhitzt ist und lässt die Lösung abkühlen. Man dispergiert das Steroid in Alkohol und fügt es Tween 80 hinzu. Die Mischung wird auf 50°C erwärmt und gerührt, bis die Lösung des Steroids erreicht ist. Man gibt die Steroidlösung unter heftigem Rühren zum Träger hinzu, um eine klare Lösung zu erhalten. Die Lösung wird durch ein gesintertes Glasfilter filtriert, um sie von kleinsten Teilchen zu befreien und in kleine gutgefüllte Behälter verteilt.

Die folgenden Beispiele n) und o) veranschaulichen erfindungsähnliche Formulierungen zur inneren Verabreichung. In beiden Beispielen kann der verwendete aktive Bestandteil eines der zuvor beschriebenen Steroide sein.

Beispiel n)

Tabletten zur oralen Verabreichung

Aktiver Bestandteil	0,5 mg
209832 / 1226	

Lactose	175,5 mg
Maisstärke (getrocknet)	20,0 mg
Gelatine	2,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
Gesamtgewicht	200,0 mg

Eine Suspension von 300 mg des aktiven Bestandteils in 2 ml Wasser, das 0,1 % Tween 80 enthält, wurde 16 Stunden lang in einem 10 ml Nylongefäß, das zu etwa 3/4 mit Steatitkugeln gefüllt war, gemahlen, bis 90 % der Zahl der Teilchen einen Durchmesser unter 10 Mikron hatten. Die Maisstärke und die Lactose wurden gemischt und durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,25 mm (60 mesh B.S.) gesiebt und mit einer 10%igen Gelatinelösung, die die Suspension des aktiven Bestandteiles und die Waschflüssigkeit aus dem Nylongefäß enthielt, granuliert, indem man durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 1,0 mm (16 mesh B.S.) siebte. Die Granulate wurden bei 40°C über Nacht getrocknet, durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,84 mm (20 mesh B.S.) geschickt und mit Magnesiumstearat gemischt und unter Verwendung einer Tablettiermaschine mit flachkantiger Stanze von 0,396 cm (5/32 inch) Durchmesser tablettiert.

Beispiel o)

Intra-artikular-Injektion

a) Herstellung von feinteiligem aktivem Bestandteil.

2,8 g Tween 80 wurden in 130 ml Dimethylacetamid (DMA) gelöst. 12 g des aktiven Bestandteiles wurden dann in 130 ml dieser Lösung gelöst und die entstandene Lösung wurde nacheinander durch zwei getrocknete gesinterte Glasfilter (No. 3 und No. 4) filtriert.

Die Lösung des aktiven Bestandteiles wurde dann unter aseptischen Bedingungen in feinem Strom zu einer gerührten sterilen wässrigen Lösung von Benzylalkohol (10 g in 1 ltr. Wasser) während eines Zeitraumes von 10 Minuten hinzugegeben. Man ließ die Präparation wenigstens 3 Stunden stehen und sammelte die ent-
209832/1226

stehenden Kristalle durch Filtration oder Zentrifugieren. Das Präparat wurde mit wäßrigem Benzylalkohol (10 g in 1 ltr. Wasser) gewaschen und der feuchte Kuchen wurde in einen gut verschlossenen Behälter überführt. 90 % der Zahl der Teilchen besaßen einen Durchmesser unter 10 μ und keine besaßen mehr als 50 μ Durchmesser.

b) Herstellung einer injizierbaren Präparation.

Zusammensetzung:

	<u>% Gew./Vol.</u>
Feinteiliger Bestandteil, hergestellt wie in a)	0,50
Hydroxyäthylzellulose	0,40
Benzylalkohol	1,00
Natriumcitrat	0,30
Natriumsalz von EDTA*	0,01
Natriumchlorid	0,44
Zitronensäure	q.s.
Wasser zur Injektion zur Ergänzung auf pH-Wert 4,80 bis 5,50.	100,0

* = EDTA ist Äthylen-diamin-tetraessigsäure.

1. Träger

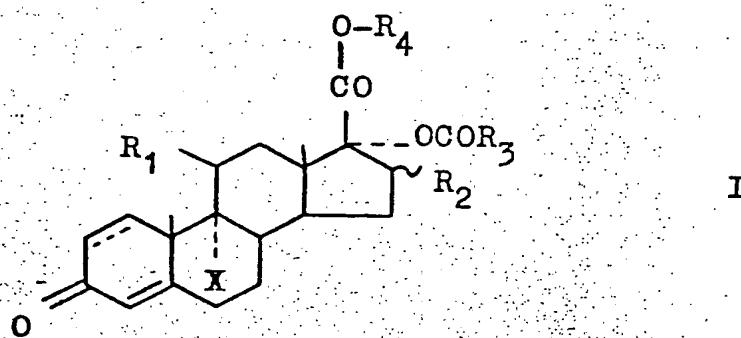
Die Hydroxyäthylzellulose wurde in 17,5 ltr. Wasser zur Injektion unter Verwendung eines Hochgeschwindigkeits-Wirbelrührers gelöst. Der Benzylalkohol wurde unter Rühren zugefügt. Das Natriumchlorid, Natriumcitrat und Natriumsalz der EDTA wurden in 1 ltr. Wasser gelöst und unter Rühren zur Trägermasse hinzugefügt. Der pH-Wert der Trägermasse wurde mit einer Zitronensäurelösung auf 4,80 bis 5,50 eingestellt. Das Volumen wurde dann auf 19,3 ltr. eingestellt und der Träger durch Filtrieren über Nylon geklärt. Schließlich wurde der Träger im Autoklaven sterilisiert.

2. Ein steriler feuchter Kuchen des feinteiligen aktiven Be-
standteiles, hergestellt wie in a), der 100 g des aktiven Be-

standteiles enthielt, wurde unter Röhren und unter aseptischen Bedingungen zu 19 ltr. Trägern hinzugefügt und das Volumen wurde auf 20 ltr. gebracht. Die entstandene Suspension wurde durch ein steriles Sieb mit einer lichten Maschenweite von 0,15 mm (100 mesh B.S.) gesiebt und in einem verschlossenen Behälter aufbewahrt. Dosiseinheiten zur Injektion wurden durch aseptisches Füllen neutraler Glasampullen oder Violen, die mit einem reinen Latexstopfen verschlossen waren, hergestellt.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

a) X ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom ist,
 R_1 ein Hydroxygruppe in der β -Konfiguration ist oder R_1 auch
 (wenn X ein Chloratom ist) ein Chloratom in der β -Konfiguration
 sein kann,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine Methylengruppe oder eine Methyl-
 gruppe (entweder in der α - oder β -Konfiguration) ist,

R_3 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoff-
 atomen oder eine Phenylgruppe ist,

R_4 eine niedrig-Alkylgruppe, eine durch entweder zumindest ein
 Halogenatom oder eine niedrig-Alkoxy carbonylgruppe substituierte
 niedrig-Alkylgruppe oder eine (C_{2-4}) -niedrig-Alkylgruppe, die
 durch eine niedrig-Acyloxygruppe substituiert ist, bedeutet und
 ----- eine Einfach- oder Doppelbindung ist

oder

b) X ein Chlor- oder Fluoratom ist,

R_1 eine Oxogruppe ist,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine Methylengruppe oder eine Methyl-

gruppe (entweder in der α - oder β -Konfiguration) ist,

R_3 eine Methyl- oder Äthylgruppe ist,

R_4 eine niedrig-Alkylgruppe, eine entweder durch zumindest ein Halogenatom oder eine niedrig-Alkoxycarbonylgruppe substituierte niedrig-Alkylgruppe oder eine, durch eine niedrig-Acyloxygruppe substituierte niedrig-Alkylgruppe ist und

— eine Einfach- oder Doppelbindung bedeutet.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder iso-Propylgruppe ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 ein Wasserstoffatom und R_4 eine Methylgruppe sind.

4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R_4 eine Methyl-, Äthyl- oder Propylgruppe ist.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_4 eine niedrig-Alkylgruppe ist, die durch ein Chlor-, Fluor- oder Bromatom substituiert ist.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_4 eine niedrig-Alkylgruppe ist, die durch eine niedrig-Acyloxy- oder Alkoxy-Carbonylgruppe substituiert ist, wobei die Alkyl- oder Alkoxy-Teile der Acyloxy- oder Alkoxy-Carbonyl-Gruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_4 eine niedrig(C_{2-4})-Alkylgruppe ist, die durch eine Acetoxygruppe substituiert ist.

9. Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die niedrig-Alkylgruppe durch eine Methoxycarbonylgruppe substituiert ist.

10. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 eine Methylgruppe in der β -Konfiguration ist.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Chlor- oder Fluoratom ist, R_3 eine β -Hydroxygruppe, R_2 eine Methylgruppe, R_3 eine Methyl-, Äthyl- oder n-Propylgruppe, R_4 eine Methylgruppe und _____ eine Doppelbindung bedeuten.

12. Verbindungen nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Fluoratom und R_2 eine Methylgruppe in der β -Konfiguration sind.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Fluoratom, R_1 eine Ketogruppe, R_2 eine Methylgruppe in der β -Konfiguration, R_3 eine Methyl- oder Äthylgruppe, R_4 eine Methylgruppe und _____ eine Doppelbindung bedeuten.

14. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Fluor- oder Chloratom, R_1 eine β -Hydroxygruppe, R_2 eine Methylengruppe, R_3 eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder iso-Propylgruppe und R_4 eine Methyl- oder Äthylgruppe sind.

15. Verbindungen nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Fluoratom, R_4 eine Methylgruppe und _____ eine Doppelbindung bedeuten.

16. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß _____ eine Doppelbindung, X ein Fluor- oder Chloratom, R_1 eine β -Hydroxygruppe, R_2 eine Methylgruppe, R_3 eine Methyl-, Äthyl- oder n-Propylgruppe und R_4 eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeuten.

17. Verbindungen nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Fluoratom, R₂ eine Methylgruppe in der β -Konfiguration und R₄ eine Methylgruppe sind.
18. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Wasserstoffatom, R₁ eine β -Hydroxygruppe und R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe sind.
19. Verbindungen nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß R₂ eine Methylgruppe in der β -Konfiguration ist.
20. Verbindungen nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß R₃ eine Alkylgruppe mit 1,2 oder 3 Kohlenstoffatomen ist.
21. Verbindungen nach einem der Ansprüche 18 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß R₄ eine Methylgruppe ist.
22. Verbindungen nach einem der Ansprüche 18 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß _____ eine Doppelbindung darstellt.
23. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X und R₁ Chloratome, R₂ eine Methylgruppe, R₃ eine Methyl- oder Äthylgruppe, R₄ eine Methyl- oder Äthylgruppe und _____ eine Doppelbindung bedeuten.
24. Verbindungen nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß R₂ eine Methylgruppe in der α -Konfiguration ist.
25. Methyl-17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat.
26. Methyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyl-oxy-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.
27. Methyl-17 α -butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat.

28. Methyl-17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.
29. Methyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyl-oxy-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.
30. Methyl-17 α -butyryloxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.
31. Methyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16-methylen-3-oxo-17 α -propionyl-oxy-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.
32. Methyl-9 α -fluor-11 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androst-4-en-17 β -carboxylat.
33. Methyl-17 α -acetoxy-9 α -fluor-16 β -methyl-3,11-dioxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.
34. Äthyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.
35. Methyl-17 α -acetoxy-9 α ,11 β -dichlor-16 α -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.
36. Methyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-16-methylen-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.
37. Äthyl-9 α -fluor-11 β -hydroxy-17 α -isobutyryloxy-16-methylen-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.
38. Methyl-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxy-androsta-1,4-dien-17 β -carboxylat.
39. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I (wie in Anspruch 1 definiert), dadurch gekennzeichnet, daß eine entsprechende 17 α -Monoester-17 β -carbonsäure (oder ein funktionelles

Äquivalent davon) oder ein 17α -Hydroxy- 17β -carboxylat, unter Bildung der gewünschten Verbindung der Formel I verestert wird.

40. Verfahren nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, daß die 17α -Monoester- 17β -carbonsäure mit einem Diazoalkan verestert wird oder ein Salz der 17α -Monoester- 17β -carbonsäure mit einem Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat verestert wird.

41. Verfahren nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, daß das 17α -Hydroxy- 17β -carboxylat mit einer geeigneten Carbonsäure oder einem Säureanhydrid oder -chlorid davon umgesetzt wird.

42. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I (worin R_1 eine Oxogruppe ist), dadurch gekennzeichnet, daß man eine entsprechende Verbindung der Formel I, in der R_1 eine β -Hydroxygruppe ist, oxidiert.

43. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I (worin _____ eine Einfachbindung bedeutet), dadurch gekennzeichnet, daß man eine entsprechende Verbindung der Formel I (worin _____ eine Doppelbindung bedeutet), unter Bildung der gewünschten \triangle^4 -Verbindung teilweise reduziert.

44. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I (in der R_4 eine niedrig-Alkylgruppe, die durch entweder ein Halogenatom oder eine niedrig-Alkoxy carbonylgruppe substituiert ist oder eine durch eine niedrig-Acyloxygruppe substituierte niedrig(C_{2-4})-Alkylgruppe darstellt), dadurch gekennzeichnet, daß man ein Salz der Ausgangs- 17β -Carbonsäure mit einer geeigneten Halogenverbindung, die zur Einführung der gewünschten Gruppe R_4 in die Verbindung der Formel I dient, umsetzt.

45. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_4 eine niedrig-Alkylgruppe bedeutet, die durch eine Methoxy carbonylgruppe substituiert ist, dadurch gekennzeichnet, daß man eine entsprechende Verbindung der Formel I (in der R_4 eine niedrig-

Alkylgruppe bedeutet, die durch eine Äthoxycarbonylgruppe substituiert ist) mit Methanol in der Gegenwart eines Säurekatalysators umgesetzt.

46. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_4 eine niedrig-Alkylgruppe bedeutet, die zumindest 2 Kohlenstoffatome enthält, welche durch ein Halogenatom (in einer anderen als der α -Stellung) substituiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß die entsprechende Hydroxy-substituierte Verbindung der Formel I in die entsprechende Sulfonyloxy-alkyl- 17β -carboxylat-Verbindung übergeführt wird, welche anschließend in die entsprechende gewünschte Halogenverbindung umgewandelt wird.

47. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_4 eine niedrig-Alkylgruppe bedeutet, die an dem Kohlenstoffatom, das an das Sauerstoffatom der 17β -Carboxylat-Funktion gebunden ist, durch ein Halogenatom substituiert ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgangs- 17β -Carbonsäure mit einem geeigneten Aldehyd in der Anwesenheit einer Halogenwasserstoffsäure umgesetzt wird.

48. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_4 eine (C_{2-4})-Alkylgruppe bedeutet, die durch eine niedrig-Acyloxygruppe substituiert ist, dadurch gekennzeichnet, daß die entsprechende Hydroxy-substituierte Verbindung unter Einführung der gewünschten Acylgruppe acyliert wird.

49. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die zumindest eine Verbindung der Formel I (wie in Anspruch 1 definiert) zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern oder Exzipienten enthält.

50. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 49 zur Verwendung bei der topischen Behandlung von Entzündungen, die zumindest eine Verbindung der Formel I (wie in Anspruch 1 definiert) zusammen mit einem topischen Vehikulum für diese Verbindung enthalten.